

EPIDERMOLYSIS BULLOSA
PIRKANMAAN SAIRAANHOITOPAIKASSA

Olivia Anttila
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Helmikuu 2015

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Perinnöllisten ihotautilien tutkimusryhmä

ANTTILA OLIVIA: EPIDERMOLYSIS BULLOSA PIRKANMAAN SAIRAANHOITOPIIRISSÄ

Kirjallinen työ 58 s.

Ohjaajat: Dosentti, perinnöllisyyslääketieteen, ihotautilien ja allergologian el Satu-Leena Laasanen, iho- ja sukupuolitautilien ja allergologian el Marja-Leena Tuomi

Helmikuu 2015

Avainsanat: ihotaudit, esiintyvyys, kliininen kuva, geeni, *KRT5*, *KRT14*, *COL17A1*, *COL7A1*

Epidermolysis bullosa (EB) on harvinainen ihon rakkulointia aiheuttava perinnöllinen ihosairaus. Suomessa EB-potilaita on arvioitu olevan noin 200. EB jaetaan neljään pääryhmään: EB simplex (EBS), junktionaalinen EB (JEB), dystrofinen EB (DEB) ja Kindlerin syndrooma. Yleisimmät EB:n aiheuttajamutaatiot ovat geeneissä *KRT5* ja *KRT14* (EBS), *Col17A1*, *LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2* (JEB) ja *Col7A1* (DEB).

Tutkimuksessa kerättiin tietoa 53:n Tampereen yliopistollisessa sairaalassa 14.5.1973-13.2.2013 hoidossa olleen EB-potilaan sairauskertomuksista. EBS-potilaiden iho-oireet olivat keskimäärin lieviä ja keskittyivät pääasiassa kehon kärkeisiin. JEB-potilaiden iho-oireet olivat vaikeita ja tyypillisiä liitännäisoireita olivat alopesia ja hampaiden kiillehäiriöt. DEB-potilaiden iho-oireiden vaikeusaste vaihteli suuresti ja kynsimuutokset olivat yleisiä. Kaikkien EB-luokkien perushoittoon kuului perusrasvaukset ja erilaiset sidetaiokset. Lisäksi antibakteeristen paikallisvalmisteiden käyttö oli yleistä kaikissa luokissa.

Tutkimusaineiston EB-potilaista 20:lle oli tehty diagnostinen geenitutkimus. Suurimmalla osalla EB-suvuista oli omat ainutkertaiset EB-mutaationsa. Poikkeuksellisesti Länsi-Suomen JEB-potilaiden keskuudessa toistui *Col17A1*-geenin peittyvästi periytyvä mutaatio 2944del5. Havainto saattaa kertoa kyseisen mutaation korkeammasta esiintyvyydestä Länsi-Suomen väestössä verrattuna muuhun Suomeen.

Pääsääntöisesti EB-potilaat pärjäsivät arjessa hyvin ja mittavampia yhteiskunnan tukitoimia tarvitsivat vain vaikeista oireista ja komplikaatioista kärsivät potilaat.

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO.....	1
1.1 Genodermatoosit.....	1
1.2 Ihon rakenne.....	2
1.2.1 Epidermis.....	3
1.2.2 Tyvikalvovyöhyke.....	4
1.2.3 Dermis.....	4
1.3 Epidermolysis bullosa (EB).....	5
1.3.1 Epidermolysis bullosan luokittelu.....	5
1.3.2 Epidermolysis bullosa simplex (EBS).....	7
1.3.2.1 Esiintyvyys.....	7
1.3.2.2 Alamuodot.....	7
1.3.2.3 Periytymismallit ja geenit.....	8
1.3.2.4 Kliininen kuva.....	9
1.3.2.4.1 Paikallinen EBS.....	9
1.3.2.4.2 EBS, Dowling-Meara (EBS-DM).....	9
1.3.2.4.3 Muut yleistyneet EBS:in muodot.....	10
1.3.3 Junktionaalinen epidermolysis bullosa (JEB).....	11
1.3.3.1 Esiintyvyys.....	11
1.3.3.2 Alamuodot.....	11
1.3.3.3 Periytymismallit ja geenit.....	11
1.3.3.4 Kliininen kuva.....	12
1.3.3.4.1 JEB-Herlitz.....	12
1.3.3.4.2 JEB, non-Herlitz.....	12
1.3.4 Dystrofinen epidermolysis bullosa (DEB).....	13
1.3.4.1 Esiintyvyys.....	13
1.3.4.2 Alamuodot.....	13
1.3.4.3 Periytymismallit ja geenit.....	14
1.3.4.4 Kliininen kuva.....	14
1.3.4.4.1 Dominantisti periytyvä DEB (DDEB).....	14
1.3.4.4.2 Resessiivisesti periytyvä DEB, vaikea yleistynyt (RDEB-SG).....	15
1.3.4.4.3 Resessiivisesti periytyvä DEB (RDEB), muu yleistynyt.....	16
1.3.5 Kindlerin syndrooma.....	17
1.4 EB:n diagnostiikka.....	17
1.4.2 Molekulaariset eli geneettiset tutkimukset.....	19
1.4.3 Erotusdiagnostiikka.....	20
1.5 Hoito.....	20
1.5.1 Synnytys ja vastasyntynyt.....	20
1.5.2 Iho-oireiden hoito.....	21
1.5.3 Kivun ja kutinan hoito.....	22
1.5.4 Ihon ulkopuolisten oireiden hoito.....	23
1.5.5 Geeniterapia.....	24
1.5.5.1 Paikallisen geeniterapian strategiat.....	24
1.5.5.2 Allogeeninen kantasolusiirto.....	26
1.5.6 Perinnöllisyysneuvonta.....	27
1.6 Elämänlaatu.....	27
1.6.1 EB:n vaikutukset elämänlaatuun.....	27
1.6.1 EB:n vaikutus lasten ja nuorten henkiseen hyvinvointiin.....	28
2 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	30
3 TULOKSET.....	31
3.1 Epidermolysis bullosa simplex (EBS).....	32

3.1.1 Iho-oireet.....	32
3.1.2 Muut oireet.....	33
3.1.3 Muut sairaudet.....	34
3.1.4 Diagnostiikka.....	34
3.1.5 Hoito.....	35
3.1.6 Kuolleisuus.....	35
3.1.7 Periytyminen.....	36
3.1.8 Sosiaaliset näkökulmat.....	36
3.1.9 Esiintyvyys.....	37
3.2 EBS Dowling-Meara (EBS-DM).....	38
3.2.1 Iho-oireet.....	38
3.2.2 Muut oireet.....	38
3.2.3 Muut sairaudet.....	39
3.2.4 Diagnostiikka.....	39
3.2.5 Hoito.....	39
3.2.6 Kuolleisuus.....	40
3.2.7 Periytyminen.....	40
3.2.8 Sosiaaliset näkökulmat.....	40
3.2.9 Esiintyvyys.....	40
3.3 Junktionaalinen epidermolysis bullosa (JEB).....	41
3.3.1 Iho-oireet.....	41
3.3.2 Muut oireet.....	42
3.3.3 Muut sairaudet.....	42
3.3.4 Diagnostiikka.....	42
3.3.5 Hoito.....	43
3.3.6 Kuolleisuus.....	44
3.3.7 Periytyminen.....	44
3.3.8 Sosiaaliset näkökulmat.....	44
3.3.9 Esiintyvyys.....	45
3.4 Dystrofinen epidermolysis bullosa (DEB).....	45
3.4.1 Iho-oireet.....	45
3.4.2 Muut oireet.....	46
3.4.3 Muut sairaudet.....	47
3.4.4 Diagnostiikka.....	47
3.4.5 Hoito.....	48
3.4.6 Kuolleisuus.....	49
3.4.7 Periytyminen.....	49
3.4.8 Sosiaaliset näkökulmat.....	49
3.4.9 Esiintyvyys.....	50
4 POHDINTA.....	50
Lähteet.....	55

1 JOHDANTO

1.1 Genodermatoosit

Epidermolysis bullosa (EB) on periytyvä, ihon rakkulointia aiheuttava sairaus, joka kuuluu genodermatoosien tautiryhmään. Genodermatooseilla tarkoitetaan periytyviä, useimmiten monogeenisiä eli yhden geenin mutaatiosta aiheutuvia ihosairauksia, joiden periytyminen noudattaa klassisia Mendelin periytymissääntöjä. Mutaatio voi olla epidermoksen keratinosyyttien, niiden välisten liitosten, tyvikalvovyöhykkeen rakenneproteiinien tai epidermoksen entsyymiproteiinien geneissä (1). Myös DNA-ketjun korjausmekanismit voivat olla mutaation vuoksi puutteellisia (2). Genodermatooseihin kuuluukin keskenään hyvin erilaisia, harvinaisia ihosairauksia. Toisaalta genodermatooseihin kuuluvilla taudeilla on monia niitä yhdistäviä piirteitä, kuten valoherkkyys, muutokset ihon pigmentissä tai kohonnut ihosyöpäriski (2). Lievimmissä tautimuodoissa muutokset rajoittuvat iholle. Laajemmissa muodoissa on kyse pikemminkin oireyhtymistä, jolloin iho-oireet ovat vain pieni osa taudinkuvaa (1).

EB:n eri alatyypit ovat heterogeenisiä ja niiden taustalla tunnetaan useita kymmeniä geenivirheitä. DNA-kaksoiskierre koostuu kromosomeissa sijaitsevista geenipareista, joita ihmisellä on noin 20 000. Kypsiä sukusoluja lukuun ottamatta geenit esiintyvät pareittain, toinen isältä ja toinen äidiltä periytyneenä. Saman geeniparin eri geenejä kutsutaan toistensa alleeleiksi. Jos mutaatio sijaitsee autosomeissa eli kromosomeissa 1-22, tauti ilmenee samalla tavalla sukupuolesta riippumatta. Tätä kutsutaan autosomiseksi periytymiseksi. Autosominen periytyminen jaetaan dominanttiin eli vallitsevaan ja resessiiviseen eli väistyvään periytymistapaan (3). Kaikki EB:n alatyypit periytyvät autosomaalisesti dominantisti tai resessiivisesti.

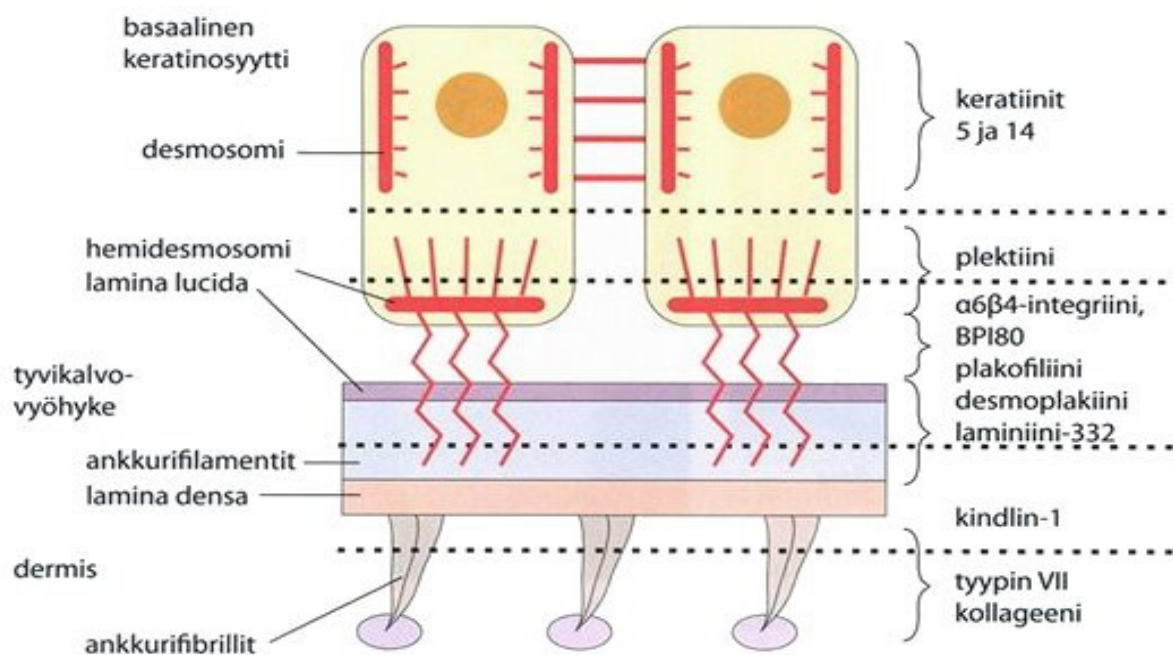
Dominantisti periytyvän sairauden ilmenemiseen fenotyypissä eli yksilön ilmiössä riittää, että toinen tietyn geeniparin alleeleista on mutatoitunut. Dominantisti periytyvää EB:aa sairastava potilas on voinut periä sairauden samaa EB-muotoa sairastavalta vanhemmaltaan tai mutaatio voi olla suvussa uusi (de novo) (4). De novo -mutaatio syntyy sattumalta yksittäisessä sukusolussa, eli potilaan vanhemmat ja sisarukset ovat yleensä terveitä. Mikäli toinen vanhemmista sairastaa

dominantisti periytyvää EB:aa, on kullakin hänen jälkeläisellään 50 %:n riski periä kyseistä EB:aa aiheuttava geenivirhe.

Resessiivisesti periytyvä sairaus ilmenee vain, jos molemmilta vanhemmilta perityt saman geeniparin alleelit ovat mutatoituneita. Vanhemmat ovat silloin oireettomia geenivirheen kantajia eli heillä mutaatio esiintyy vain toisessa geeniparin alleeleista ja heillä ei-mutatoitunut geenialleeli riittää ylläpitämään proteiinin tuotannon, jolloin heillä ei ilmene oireita resessiivisestä sairaudesta. Resessiivisessä periytymisessä sairautta aiheuttavat mutaatiot alleeleissa voivat olla täsmälleen samat (homotsygootti) tai alleelit voivat olla mutatoituneet eri tavoin (heterotsygootti). Resessiivisesti periytyvässä EB:ssä kantajavanhempien jokaisella jälkeläisellä on 25 %:n mahdollisuus periä yhtäaikaisesti sairautta aiheuttavat mutaatiot molemmilta vanhemmiltaan ja sairastua EB:aan. 75 %:a resessiivisesti periytyvän EB:n kantajavanhempien jälkeläisistä on terveitä; heistä 2/3 on perinyt toiselta vanhemmaltaan EB:aan liittyvän geenivirheen ja on kantajia vanhempiensa tapaan ja 1/3 on perinyt molemmilta vanhemmiltaan yhtäaikaisesti ei-mutatoituneen geenialleelin. Kulttuurit, joissa puolison valitseminen suvun sisältä on yleistä, ovat otollisia resessiivisten sairauksien ilmenemiselle (4). Toisaalta harvaanasutussa Suomessa vanhemmat voivat olla tietämättään sukua toisilleen useankin sukupolven takaa, jolloin heidän kantamiensa resessiivisten mutaatioiden ilmenemisriski jälkeläisissä on kasvanut.

1.2 Ihon rakenne

Ihon perusrakenteen tuntemus on tärkeää EB:n alamuotojen luokittelun ymmärtämiseksi. Ihon muodostavat pinnallinen epidermis eli orvaskesi ja syvempi dermis eli marraskesi, jotka tyvikalvovyöhyke liittää toisiinsa. Ihon rakenne on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Kaavakuvassa esitetty ihon mikroskooppinen rakenne basaalisen epidermoksen ja tyvikalvovyöhykkeen alueelta. Kuvan oikeassa reunassa on nimetty ihon elektronimikroskooppiset rakenteet. Kuva: Kirjassa *Ihotaudit*, s. 254. Duodecim 2011.

1.2.1 Epidermis

Epidermis on keratinosyyteistä muodostunutta kerrostunutta levyepiteeliä, jonka tehtävä on suojata elimistöä fysikaalisilta ja kemiallisilta ärsykkeiltä sekä erilaisilta taudinaiheuttajilta. Valtaosa epidermiksestä on hyvin ohutta (75-150um), mutta kämmenissä ja jalkapohjissa epidermis voi olla jopa 0,4-0,6mm paksu. Ihon paksuus on tavallisesti kokonaisuudessaan 1-4mm. Epidermis uusiutuu tyvisolukerroksestaan, ja solut kypsyvät noustessaan kohti ihon pintaa. Tytärsolujen siirtyessä ylöspäin okasolukerrokseen ja edelleen jyväissolukerrokseen niiden sytokeratiinisäikeet tiivistyvät ja pakkautuvat solukalvolle. Tämän erilaistumisprosessin tuloksena ihon pinnalle muodostuu suojaava sarveissolukerros. Ihon syvempien kerrosten soluissa (tyvi- ja okasolut) on tiivis, keratiineiksi kutsutuista proteiineista muodostuva tukiranka, joka kiinnittyy viereisten solujen tukirankaan desmosomeiksi kutsuttujen rakenteiden välityksellä. Desmosomin solukalvonsisäiset proteiinit (desmoplakiinit, plakoglobiini ja plakofiliini) muodostavat solukalvon sisäpinnalle plakin, johon solun keratiinitukiranka kiinnittyy. Plakista solukalvon läpi ulottuvat proteiinit (desmogleiinit

ja desmokolliniit) kiinnittyvät soluvälitilassa viereisten solujen vastaaviin molekyyleihin. (6,7).

1.2.2 Tyvikalvovyöhyke

Tyvikalvovyöhyke koostuu tyvikalvosta (lamina densa) ja siihen kiinnittyvistä proteiineista, jotka muodostavat hemidesmosomeiksi kutsuttuja rakenteita. Tyvikalvo ja hemidesmosomit kiinnittävät epidermiksiin dermikseen.

Hemidesmosomit ovat proteiinikomplekseja jotka muodostuvat mm. laminiineista, kollageeni XVII ja $\alpha6\beta4$ -integriinistä, ja ne kiinnittävät epidermiksiin tyvisolut eli basaaliset keratinosyytit tyvikalvoon (2). Tyvikerroksen keratinosyyttien keratiinitukiranka kiinnittyy solujen basaalisella solukalvolla sijaitseviin hemidesmosomien solunsisäisiin osiin kuten plektiiniin. Hemidesmosomien solunulkoiset proteiinit (mm. integriini $\alpha6\beta4$) muodostavat yhdessä laminiini-332 kanssa ankkurifilamentteja, jotka kiinnittävät hemidesmosomit tyvikalvon rakenteisiin (1). Varsinainen tyvikalvo muodostuu mm. tyypin IV kollageenista sekä erityyppisistä laminiineista. Tyvikalvo kiinnittyy sen alla olevaan dermiksiin sidekudokseen tyypin VII kollageenista koostuvien ankkurifibrillien välityksellä (1).

1.2.3 Dermis

Dermis muodostuu sidekudossoluista eli fibroblasteista ja niiden tuottamasta säikeisestä sidekudoksesta, joka koostuu kollageeneista (I, III, IV), elastiinista ja proteoglykaaneista. Dermis antaa iholle mekaanista tukea, sekä tuo ihon soluille ravintoa ja hermotuksen (1).

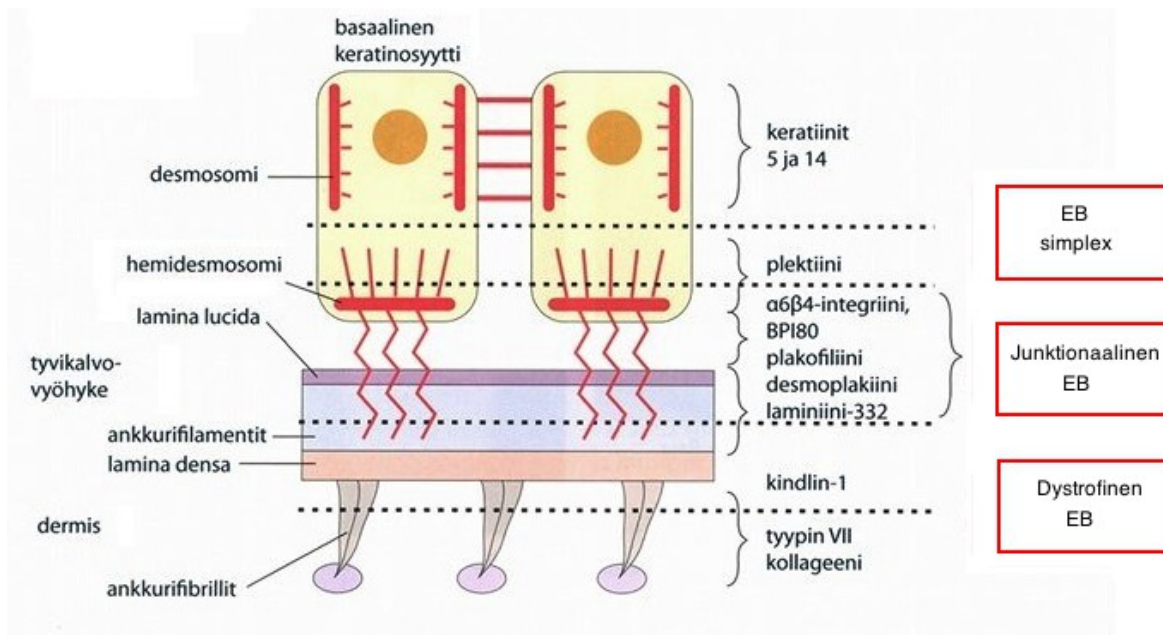
1.3 Epidermolysis bullosa (EB)

1.3.1 Epidermolysis bullosan luokittelu

EB-tautiperheeseen kuuluu lukuisia geneettisesti ja kliiniseltä kovaltaan toisistaan eroavia alamuotoja, joille kaikille on ominaista ihon ja tietyissä alamuodoissa myös limakalvojen jonkinasteinen rakkulointi (1). Nykyisin käytössä olevan luokittelun mukaan EB on jaettu neljään pääryhmään sen mukaan, minkä ihon proteiinia tuottavan geenin mutaatio on kyseessä ja mihin ihokerrokseen rakkulat muodostuvat: 1.) EB simplex (EBS), 2.) junktionaalinen EB (JEB), 3.) dystrofinen EB (DEB) ja 4.) Kindlerin syndrooma. Neljä pääryhmää on jaettu edelleen useisiin alaryhmiin ihomuutosten vaikeusasteen, periytymistavan, liitännäisoireiden sekä elektronimikroskooppilöydösten perusteella (6,7). Pääryhmät ja niiden yleisimmät alatyypit on esitetty taulukossa 1. Kaikkien EB-ryhmien yhteenlasketun esiintyvyyden arvioidaan vaihtelevan Yhdysvalloissa ja Euroopassa välillä 1:20 000-1:100 000 (2). Suomessa arvioidaan olevan noin 200 EB-potilasta (1).

Taulukko 1. Taulukkoon on koottu EB-alatyypit, niiden periytymismallit, virheelliset proteiinit ja taustalta löytyvät geenivirheet (2,6,8,9). Taulukon lyhenteet: ¹Letaalinen akantolyyttinen EBS, ²superfikaalinen EBS, ³EBS Dowling-Meara, ⁴alueittain (mottled) pigmentoitunut EBS, ⁵EBS ja muskulaarinen dystrofia, ⁶EBS ja pyloruksen artresia, ⁷autosomaalinen resessiivinen EBS, ⁸EBS ja migratorinen eryteema, ⁹JEB ja pyloruksen artresia, ¹⁰Larynks-onykoosi-kutaani-syndrooma, ¹¹DDEB ja vastasyntyneen rakkuloiva dermolyyysi (bullous dermolysis of the newborn, BDM)

EB-tyyppi	Alatyyppi	Periytymis-malli	Virheellinen proteiini	Geenivirhe
Suprabasaalinen EBS	EBS-LA ¹	Peittyvä	Desmoplakiini	<i>DSP</i>
	Plakofiliinipuutos	Peittyvä	Plakofiliini-1	<i>PKP1</i>
	EBSS ²	Vallitseva	?	
Basaalinen EBS	Paikallinen EBS	Vallitseva	K5, K14	<i>KRT5, KRT14</i>
	EBS-DM ³			
	Muut yleistyneet		K5, K14	<i>KRT5, KRT14</i>
	EBS-MP ⁴	Vallitseva	K5	<i>KRT5</i>
	EBS-MD ⁵	Peittyvä	Plektiini	<i>PLEC1</i>
	EBS-PA ⁶	Peittyvä (?)	Plektiini, $\alpha\beta4$ -integroini	<i>PLEC1, ITGA6, ITGB4</i>
	EBS-AR ⁷	Peittyvä	K14	<i>KRT14</i>
	EBS-Ogna EBS-migr ⁸	Vallitseva Vallitseva	Plektiini K5	<i>PLEC1</i> <i>KRT5</i>
JEB Herlitz		Peittyvä	Laminiini-332	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i>
JEB-non Herlitz	Yleistynyt	Peittyvä	Laminiini-332, tyypin 17 kollageeni	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1</i>
	Paikallinen		Tyypin 17 kollageeni	<i>COL17A1</i>
	JEB-PA9		$\alpha\beta4$ -integroini	<i>ITGA6, ITGB4</i>
	Inversa		Laminiini-332	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i>
	Myöhään alkanut LOC-syndrooma ¹⁰		? Laminiini-332 $\alpha3$ -ketju	? <i>LAMA3</i>
DDEB	DDEB, yleistynyt DDEB, akraalinen DDEB, pretibiaalinen DDEB, pruriginosa DDEB, vain kynnet DDEB-BDN ¹¹	Vallitseva	Tyypin 7 kollageeni	<i>COL7A1</i>
RDEB	RDEB, vakava yleistynyt RDEB, muut yleistyneet RDEB, inversa RDEB, pretibiaalinen RDEB, pruriginosa RDEB, sentripetaalinen RDEB-BDN ¹¹	Peittyvä		
Kindlerin syndrooma	-	Peittyvä	Kindliini 1	<i>KIND1</i>



Kuva 2. Kaavakuvassa esitetty ihon mikroskooppinen rakenne basaalisen epidermisen ja tyvikalvovyöhykkeen alueelta. Kuvan oikeassa reunassa on nimetty ihon elektronimikroskooppiset rakenteet sekä niihin liittyvät EB alatyypit. Kuva: Mukailtu kirjasta Ihotaudit, s. 254. Duodecim 2011.

1.3.2 Epidermolysis bullosa simplex (EBS)

1.3.2.1 Esiintyvyys

EBS on EB:n yleisin muoto: Yhdysvalloissa jopa puolet EB-tapauksista on simplex-muotoa. Taudinkuva on usein lievä, eivätkä kaikki EBS:iä sairastavat hakeudu lainkaan hoidon piiriin, joten simplex-muodon osuus EB-tapauksista on luultavasti vieläkin suurempi (10). Esiintyvyyssarviot vaihtelevat eri puolilla maailmaa. USA:ssa EBS:in esiintyvyyden arvioidaan olevan 1/250 000, Skotlannissa puolestaan esiintyvyyssarvio on 1/35 000 (11).

1.3.2.2 Alamuodot

EBS luokitellaan alaryhmiin sen mukaan, mihin tasoon rakkula epidermiksessä muodostuu. Tavallisimmissa EBS:in muodoissa (paikallinen EBS, EBS-DM, muut yleistyneet EBS:in muodot)

rakkula muodostuu aivan tyvikalvon yläpuolelle eli basaalisesti. Basaaliseen EBS-alaryhmään lukeutuu myös useita harvinaisia EBS-alamuotoja, kuten lihasatrofiaa (EBS-MD) tai mahanportinumpeumaa (EBS-PA) aiheuttavat muodot. Suprabasaalisiksi kutsutaan muotoja, joissa rakkula muodostuu epidermiksen ylempiin kerroksiin (6), esimerkiksi erittäin harvinainen akantolyttinen EBS-muoto, jonka nimi viittaa okasolukerroksen solujen irtoamiseen toisistaan. EBS-potilaan ennuste on yleensä hyvä ja monilla potilailla oireet vähenevät iän myötä (2), mutta esimerkiksi EBS-PA tai vaikeaoireinen EBS-DM voivat johtaa jopa potilaan kuolemaan (12).

1.3.2.3 Periytymismallit ja geenit

Tavallisimmat EBS-muodot periytyvät pääasiassa autosomaalisesti vallitsevasti, jolloin taustalla on useimmiten keratiinisäikeitä 5 (K5) ja 14 (K14) koodittavien geenien mutaatiot (6). K5- ja K14-mutaatiot aiheuttavat keratinosyyttien tukirangan heikentymisen. K5 ja K14 kuuluvat välikokoisten filamenttien proteiiniinryhmään, ja ne ilmentyvät erityisesti basaalisten keratinosyyttien tukirangassa (7,13). Keratiinitukiranka kiinnittyy solukalvon seinämässä oleviin desmosomeihin, jotka kiinnittävät solut toisiinsa antaen kudokselle mekaanista tukea (5). Keratiinisäikeet toimivat myös solujen kasvun ja erilaistumisen tärkeinä säätelijöinä (2,13). Virheelliset keratiinisäikeet aiheuttavat epiteelisolujen hajoamista ja irtoamista toisistaan, mikä johtaa epiteelin rakkulointiin spontaanisti tai mekaanisen rasituksen vaikutuksesta (13). Mutaation sijainti *KRT5*- tai *KRT14*-geenissä määrittää EBS:in fenotyypin eli ilmiön (10). Oireet voivat esiintyä iholla joko paikallisesti tai yleistyneenä kaikkialla ihossa. Joskus rakkulointia esiintyy myös limakalvoilla. Yleensä rakkulat paranevat ilman arpia ja miilioita (2). EBS:in harvinaisissa alatyypeissä mutaatio voi olla esimerkiksi plakofoliini-1:stä koodittavassa geenissä *PKP1* tai plektiiniä koodittavassa geenissä *PLEC1*. Harvinaisimpien EBS-muotojen oirekuvaan kuuluu rakkuloinnin lisäksi juuri näille muodoille tyypillisiä oireita, kuten hyperpigmentaatiota (EBS-MP), lihasatrofiaa (EBS-MD) tai mahanportin umpeumaa (EBS-PA) (10). Osa edellä mainituista harvinaisemmista alamuodoista periytyy autosomaalisesti peittyvästi, kuten EBS-MD sekä suprabasaalisista muodoista akantolyttinen ja plakofiliinin puutoksesta johtuva EBS (Taulukko 1) (12). Akantolyttisestä muodosta on toistaiseksi kuvattu vain yksi potilastapaus. Mutaatioon liittyi vaikea ihon ja limakalvojen rakkulointi, joka johti potilaan kuolemaan vastasyntyneisyyskaudella. Liitännäisoireina oli mm. ihokarvojen ja kynsien lähteminen. Plakofiliinipuutoksesta johtuva EBS on sekin harvinainen, ja aiheuttaa ihon rakkuloinnin lisäksi muutoksia mm. kynsissä,

ihokarvoituksessa ja hikoilussa (2).

1.3.2.4 Kliininen kuva

1.3.2.4.1 Paikallinen EBS

Paikallinen EBS on yleisin EBS:in muodoista (2,12,10), sen esiintyvyyden on arvioitu olevan Skotlannissa 1:35 000 (35,4). Oirekuva on tavallisesti lievä ja taudista aiheutuu useimmille potilaille vain vähäistä arkielämän haittaa. Rakkuloita muodostuu tavallisesti vain kämmeniin ja jalkapohjiin, mutta ihon riittävän mekaanisen rasituksen tai kuumuuden ja hikoilun seurauksena rakkuloita voi ilmaantua myös muualle kehoon (2,7). Tyypillisesti potilaan ensioireet ilmaantuvat konttausikässä polviin. Ensioireet voivat myös ilmetä vasta nuoruusiässä esimerkiksi kilpaurheilussa tai asepalveluksessa ihon joutuessa alttiiksi kovalle mekaaniselle rasitukselle. Suun limakalvojen vaikea rakkulointi on harvinaista, mutta jopa 25 % pienistä lapsista kehittää ajoittain pieniä leesioita suuhun, erityisesti pulloruokinnan yhteydessä (10). Tyypillisesti ihon rakkulointitaipumus vähenee potilaan ikääntyessä (2). Paikallisessa EBS:ssä ei esiinny kynsien dystrofiaa, mutta jos suuri rakkula muodostuu kynnen alustaan, voi potilaalta satunnaisesti irrota kynsi (7). Potilaiden hampaat ja hiukset ovat tavallisesti paikallisessa simplex-muodossa normaalit (10).

1.3.2.4.2 EBS, Dowling-Meara (EBS-DM)

EBS-DM:n maailmanlaajuisista esiintyvyyttä ei tunneta, mutta Skotlannissa esiintyvyyesarvio on 1 : 1 700 000 (14). EBS-DM periytyy autosomaalisesti dominantisti (14). Se oireilee yleensä jo vastasyntyneisyyskaudella ja taudinkuva on varhaislapsuudessa usein vaikea (2,7). Erityisesti tyypillinen oire EBS-DM:lle on rakkuloiden esiintyminen ryhmittäin. Tästä alamuodosta onkin aikaisemmin käytetty kuvailevaa nimitystä EB herpetiformis (10). Vaikeassa vaiheessa rakkulointi voi kuitenkin olla hyvin laaja-alaista ja potilailla voi olla limakalvo- ja kynsioireita, jotka saattavat vaikeuttaa EBS-DM:n erottamista muista EBS:in muodoista (10). EBS-DM:ssa rakkulat saattavat jättää parantuessaan lievää hyperpigmentaatiota ja atrofisia arpia esiintyy jopa 40 %:lla potilaista

(10). Lapsen kasvaessa rakkulointioireet usein vähenevät ja aikuisella iho-oireiden sijaan vallitsevina piirteinä on useammin kämmenten ja jalkapohjien hyperkeratoosi eli liikasarveistuminen (2,7). Liikasarveistumista voi pahimmissa tapauksissa esiintyä muuallakin kehossa haitaten lopulta jopa nivelten liikkuvuutta (10). Iho-oireiden väliaikaista häviämistä on raportoitu kuumeen ja lämpimien suolaliuoskylpyjen yhteydessä (10). Toisin kuin muille EBS:in alaluokille on tyypillistä, EBS-DM:ssa iho-oireet eivät yleensä pahene kesällä.

1.3.2.4.3 Muut yleistyneet EBS:in muodot

Muiden yleistyneiden EBS:in muotojen esiintyvyyden on arvioitu olevan Skotlannissa 1:35 000 paikallisen EBS:in tapaan (15). Muissa yleistyneissä EBS:in muodoissa rakkulat eivät esiinny ryhmittäin (7). Arviolta jopa 60 %:lla potilaista rakkulat arpeutuvat ja 16 %:lla potilaista muodostuu miilioita, vaikkakin ilmiöt ovat yleensä lieviä (10). Tyypillisimmin rakkulointi alkaa vastasyntyneenä tai muutaman ensimmäisen elinkuukauden aikana takaraivosta, selästä ja jaloista, lapsuudessa puolestaan kehon kärkiosiin keskittynyt rakkulointi on tavallista. Paikallisesta EBS:stä poiketen kämmenet ja jalkapohjat eivät kuitenkaan tavallisesti oireile lainkaan (10). Osalla potilaista rakkulointi vähenee jonkin verran murrosiän jälkeen (10), mutta useimpien muiden EBS-tyyppien tapaan lämmin sää pahentaa oireita aikuisiälläkin (2). Hiusten, hampaiden ja kynsien kehitys on yleensä normaalia, ja irronnut kynsi kasvaa tavallisesti takaisin eikä kynsien dystrofiaa esiinny (10). Limakalvo-oireita sekä kämmenten ja jalkapohjien hyperkeratoosia esiintyy vain satunnaisesti (2,7). Joskus yleistyneitä EBS-muotoja on kliinisen kuvan perusteella vaikea erottaa paikallista EBS:iä sairastavan potilaan pahenemisvaiheesta (10). Hyvin harvinaisissa resessiivisesti periytyvissä EBS:in muodoissa suun limakalvo- ja hammasoireet sekä kynsidystrofia ovat yleisiä piirteitä (10).

1.3.3 Junktionaalinen epidermolysis bullosa (JEB)

1.3.3.1 Esiintyvyys

JEB on hyvin harvinainen. Sen esiintyvyyden on arvioitu olevan alle 1:1 000 000 (16). Oireettomia JEB:n geenivirheen kantajia arvioidaan olevan yhdysvaltalaisessa väestössä 1:350 (9).

1.3.3.2 Alamuodot

JEB luokitellaan Herlitz (aikaisemmin letaali JEB) ja non-Herlitz alamuotoihin. Non-Herlitz puolestaan luokitellaan vielä useampaan alamuotoon jotka on eritelty taulukossa 1 (6,10). JEB-potilaiden kliininen kuva vaihtelee suuresti eri alamuotojen välillä. Paikallinen non-Herlitz EB voi olla hyvinkin lievä tauti, kun taas Herlitz-potilaat menehtyvät usein jo ensimmäisten elinkuukausien aikana (2). JEB:n aiheuttajaproteiinit (virheelliset laminiinit, kollageeni XVII ja $\alpha\beta4$ -integriini) muodostavat hemidesmosomeiksi kutsuttuja komplekseja, jotka sitovat epidermiksen tyvikalvoon. Kaikissa JEB:n muodoissa rakkula muodostuu tyvikalvovyöhykkeelle (1).

1.3.3.3 Periytymismallit ja geenit

JEB periytyy autosomaalisesti resessiivisesti. Yleisimmissä alamuodoissa sen taustalla on mutaatio jossakin kolmesta laminiini-332 koodaavista geenistä (*LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*) tai kollageeni XVII koodaavassa geenissä (*COL17A1*). Myös muita harvinaisempia JEB:n mutaatioita tunnetaan, kuten mahanportinumpeumaa aiheuttava mutaatio $\alpha\beta4$ -integriinin geenissä (10). JEB:n vaikeusaste riippuu virheellisten hemidesmosomien määrästä ja rakennevirheen merkittävydestä. Vaikeista iho-oireista kärsivillä JEB-potilailla hemidesmosomeja on ihossa vähän ja ne ovat kooltaan pieniä, kun taas lievemmissä non-Herlitz tyypeissä muutokset ihon proteiineissa voivat olla hyvinkin vähäisiä (10). Lisäksi hiirimallissa on osoitettu kollageeni XVII:n osallistuvan kehittyvän hampaan kiillettä tuottavien solujen erilaistumisen säätelyyn, minkä vuoksi kollageeni XVII:n vähäisyys tai virheellinen rakenne saattaa aiheuttaa hammaskiilteen epämuodostumia (17).

1.3.3.4 Kliininen kuva

1.3.3.4.1 JEB-Herlitz

Yhdysvaltojen ja Italian potilasrekisteritietojen mukaan 20 % JEB-potilaista sairastaisi Herlitz-tyyppiä (18). Esiintyvyyden arvellaan tällöin olevan 1:14 000 000 (19). JEB-Herlitzissä mutaatiot on jossakin laminiini-332:n polypeptidiketjuja koodaavassa geenissä (*LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*) (10,20). Suuri osa JEB-Herlitzin taustalla olevista mutaatioista johtaa tavallista lyhyemmän proteiinin syntyyn, minkä vuoksi toimiva laminiini-332 puuttuu tyvikalvon alueelta lähes kokonaan (2,12). Lähes poikkeuksetta syntymästä alkava ihon ja limakalvojen rakkulointi on laaja-alaista ja vaikeaa (7). Rakkulahaavaumat paranevat hitaasti ja infektoituessaan voivat johtaa sekundaariseen miiliumuodostukseen ja arpeutumiseen (10). Suun limakalvon ja ruokatorven rakkulointia esiintyy usein ja ilmiö voi johtaa pahimmillaan jopa henkeä uhkaavaan ruokatorven ahtautumiseen (10). Menehtyminen varhaislapsuudessa on tavallista. Yleisimpiä kuolinsyitä ovat laaja-alaisen rakkuloinnin aiheuttama sepsis ja proteiinikato (2). Alkuvaiheista selviytyneiden potilaiden kynnet irtoavat usein pysyvästi ja mm. suun ympärille ja pakaroihin voi muodostua granulaatiokudosta (2). Muita tähän alatyyppiin liitettyjä poikkeavuuksia ovat kiillehäiriöt, mahanportin umpeuma, virtsaputken ahtaumat eli striktuurat ja virtsaretentio komplikaatioineen (7,10).

1.3.3.4.2 JEB, non-Herlitz

JEB non-Herlitzin esiintyvyyden arvioidaan olevan Yhdysvalloissa 1:2 500 000 ja Italiassa 1:1 470 000 (18). Non-Herlitz-tyyppisissä JEB:n muodoissa geenivirhe voi löytyä laminiini-332:n, kollageenin XVII:n tai $\alpha 6\beta 4$ -integriinin geenistä. Toimivia ihon proteiineja muodostuu JEB non-Herlitz potilailla vaihtelevia määriä, ja potilaiden ennuste on yleensä huomattavasti parempi kuin JEB Herlitzissa. Oirekuvat voivat JEB non-Herlitz -potilailla vaihdella syntymässä alkavasta yleistyneestä rakkuloinnista myöhemmin alkaneeseen, hyvinkin paikalliseen tautiin (2). Vaikka varhaisvaiheen taudinkuva olisi vaikea, suurin osa JEB non-Herlitz -potilaista selviytyy aikuisikään. Aikuisiässä vaikea rakkulointi tyypillisesti vähenee (10). Kynnet ovat lähes poikkeuksetta dystrofisia tai puuttuvat usein varsinkin varpaista (10). Miilioita ei esiinny, mutta rakkula-alueiden paraneminen aiheuttaa tyypillisesti atrofista arpeutumista ja jopa 5 %:lla potilaista esiintyy sormien ja varpaiden yhteenkasvamista eli syndaktyliaa, mikä vaikeuttaa kliinistä erotusdiagnoosiikkaa dystrofisen EB:n suhteen (10). Arpeutuneiden alueiden hypopigmentaatiota ja kämmenten sekä

jalkapohjien hyperkeratoosia voi esiintyä (7,10,12). Hiusten huono kasvu ja alopesia ovat hyvin yleisiä piirteitä JEB:ssa ja niiden tulisikin ohjata kliinistä diagnostiikkaa JEB:n suuntaan. Myös ripsien, kulmakarvojen ja ihokarvoituksen vähäisyys on JEB:lle tyypillistä (10). Limakalvojen rakkulointi on mahdollista ja ruokatorven ahtautumista voi esiintyä, mutta nämä oireet eivät ole yhtä vaikeita kuin Herlitz-tyypissä (7,10). Liitännäispoikkeavuuksina on raportoitu myös sarveiskalvon haavaumia, huonokuuloisuutta, virtsateiden striktuuroita sekä hampaiden kiillevaurioita ja runsasta kariesta (7,10).

1.3.4 Dystrofinen epidermolysis bullosa (DEB)

1.3.4.1 Esiintyvyys

Kaikkien DEB:n alamuotojen yhteenlasketun esiintyvyyden arvioidaan olevan 1–9:1 000 000 (21), vaihdellen alatyypin välillä vaikeusasteen mukaisesti. Vaikeimmat muodot saattavat johtaa vastasyntyneisyyskaudella potilaan kuolemaan ja toisaalta varhaisvaiheista selvinneet DEB-potilaat menehtyvät keskimääräistä aikaisemmin mm. levyepiteelikarsinoomaan selittäen vaikeimpien DEB-muotojen alhaisemmat esiintyvyydet.

1.3.4.2 Alamuodot

Kolmen pääryhmän (dominantti, resessiivinen vaikea yleistynyt, muut resessiiviset) lisäksi kirjallisuudessa on kuvattu useita muita paikallisia DEB:n alatyyppejä, kuten pretibiaalinen DEB sekä DEB pruriginosa (Taulukko 1) (2,10). Tutkijat eivät kuitenkaan ole löytäneet yksiselitteisiä tekijöitä, jotka erottaisivat nämä harvinaiset alatyypit dominantista tai muista kuin vakavasta resessiivisestä DEB:stä (2), ja sen vuoksi tässä katsauksessa käsitellään vain edellä mainittuja kolmea pääryhmää.

1.3.4.3 Periytymismallit ja geenit

Kaikkien dystrofisten EB:n muotojen taustalla on mutaatio tyypin VII kollageenia koodittavassa geenissä (*COL7A1*). Mutaatioiden laajan kirjon ansiosta monilla suvuilla on omat, ainutlaatuiset mutaationsa (6), jotka periytyvät autosomaalisesti dominantisti (DDEB) tai resessiivisesti (RDEB). Kollageeni VII on tyvikalvon ja dermiksen yhteenliittävien ankkurifibrillien tärkein rakennusaine (22). Ankkurifibrillit nimensä mukaisesti ankkuroivat tyvikalvon sen alla olevaan dermiksen sidekudokseen. Dystrofisessa EB:ssa ankkurifibrillit ovat geenimutaation vuoksi muuntuneet, vähentyneet tai vaikeimmissa alamuodoissa kokonaan hävinneet myös kliinisesti terveeltä vaikuttavalta ihoalueelta (2,22). Rakkulanmuodostus tapahtuu dermiksen ylimmässä osassa, aivan tyvikalvon alapuolella (23). Koska tyvikalvo ja sen alainen sidekudos vaurioituvat, rakkuloiden parantuessa iho tyypillisesti arpeutuu (24).

1.3.4.4 Kliininen kuva

1.3.4.4.1 Dominantisti periytyvä DEB (DDEB)

DDEB on paikallisen EBS:in jälkeen yleisin epidermolysis bullosan muoto (12). Siinä toimivan tyypin VII kollageenin ilmentyminen on vähentynyt ja elektronimikroskoopissa todetaan rakenteeltaan poikkeavia ankkurifibrillejä tai niiden määrän vähentymistä (2). Oireet voivat alkaa vastasyntyneisyyskaudella tai vasta muutaman vuoden iässä, mutta rakkulointi- ja arpeutumistaipumus tyypillisesti vähenevät aikuisiällä (2,7,10). Rakkuloita esiintyy lähinnä kovemman mekaanisen rasituksen alaisina olevilla ihoalueilla, kuten kynärpäissä, polvissa, sormissa ja varpaissa, mutta myös laaja-alainen rakkulointi on mahdollista (7). On arveltu, että DDEB:tä sairastavan potilaan iho kestää mekaanista rasitusta EB-tyypeistä parhaiten, eikä rakkuloita synny lievästä hankauksesta. Tämä saattaa jopa vaikeuttaa oikeaoppisen ihobiopsian ottamista ja siten diagnosointia (10). Ihon rakkulat jättävät parantuessaan atrofisen tai paksuuntuneen arven, ja miilioiden muodostuminen on yleistä (7,12). Tärkein diagnostinen piirre on kynsien dystrofia: kynnet ovat surkastuneita tai korvautuneet kokonaan arpikudoksella (10). Suun

limakalvoilla rakkuloita on harvoin, hampaat ovat yleensä normaalisti kehittyneet ja terveet, ja sormien tai varpaiden yhteen kasvamista ei esiinny (2,7). Puhtaasti kliinisten piirteiden perusteella saattaa olla vaikeaa erottaa DDEB paikallisista resessiivisistä DEB-muodoista, joten sukuhistoria ja molekulaariset tutkimukset ovat erotusdiagnostiikassa avainroolissa (10). Harvinaisena komplikaationa DDEB:aan liittyviin kroonisiin rakkuloihin tai haavoihin voi kehittyä levyepiteelikarsinoma (7).

1.3.4.4.2 Resessiivisesti periytyvä DEB, vaikea yleistynyt (RDEB-SG)

Vaikean yleistyneen RDEB:n esiintyvyyssarviot vaihtelevat vain vähän: Yhdysvalloissa arvio on 1:2 381 000 ja Skotlannissa 1:2 350 000 (25). Vaikea yleistynyt muoto (RDEB-SG, aikaisemmin Hallopeau-Siemens) on RDEB:n muodoista vaikein, sillä ihosta puuttuvat ankkurifibrillit lähes kokonaan. Iho on hyvin hauras ja rakkuloita muodostuu jopa täysin spontaanisti (23). Rakkulointi alkaa yleensä syntymästä, jonka jälkeen rakkulat laajenevat ja rakkulointialue leviää kuin itsestään (7). Syntyessä iho saattaa paikoin puuttua kokonaan ("Bart syndrome") (10) kohdunsisäisen rakkuloinnin seurauksena. Potilaiden iho on kauttaaltaan hauras, mutta vaikeinta rakkulointi on jatkuvalla mekaaniselle rasitukselle ja hankaukselle altistuvilla alueilla kuten polvissa, kyynärpäissä, jaloissa ja selässä (10). Rakkulat paranevat aluksi jättäen atrofisen arven, mutta isojen nivelten kohdalle voi muodostua paksuuntuneita, pahimmillaan jopa nivelten liikettä rajoittavia arpia (10). Miilioita muodostuu jatkuvasti (10) ja ihon kutina, kynsien irtoaminen ja alopesia on potilaiden joukossa yleistä (2). Kutisevan ihon raapiminen tai hierominen pahentaa rakkulointia. Joskus iho paranee jättäen jälkeensä liiallista granulaatiokudosta, mikä on tyypillisempää Herlitz-tyyppiselle JEB:lle (10). Toimintakyvyn kannalta tuhoisin piirre RDEB-SG:ssä on syndaktylian kehittyminen, eli viereisten sormien tai varpaiden fuusioituminen ohuen arpikudoksen sisälle jatkuvan, hoitamattoman rakkulanmuodostuksen ja arpeutumisen seurauksena (2).

Limakalvojen rakkulointi ja arpeutuminen on RDEB-SG -potilailla yleistä ja aiheuttaa mm. ruuansulatuskanavan kureutumista, kielijänteen lyhenemistä, pienisuisuutta ja silmäoireita (7). Syöminen hankaloituu huonon syljenerityksen, pienen suun ja ruokatorven oireiden takia (10). Tämän lisäksi varovainenkin hampaiden harjaus saattaa vaurioittaa ikeniä ja siksi hammashygieniasta huolehtiminen on tavallista vaikeampaa. Näistä syistä karieksen muodostuminen on potilaiden keskuudessa tavallista (10). Peräaukon seudun oireet aiheuttavat

ulostamiskipuja, mikä huonoon syömiseen ja varovaiseen liikkumiseen yhdistettynä edistää kroonisen ummetuksen kehittymistä (2,10). Jatkuva uusiutumisprosessi iholla huonon ravitsemustilan kera voi johtaa anemian, osteoporoosin tai immuunipuutoksien kehittymiseen, sekä kasvun ja kehityksen hidastumiseen (10,12). Ihon haavautuminen on jatkuvaa ja haavaumat paranevat hitaasti, mikä lisää huomattavasti RDEB-SG -potilaiden riskiä sairastua levyepiteelikarsinomaan (12). Karsinoma kehittyy yleensä 20–40 ikävuoden välillä raajojen kroonisiin haavaumiin ja on RDEB-SG -potilaiden yleinen ennenaikaisen kuoleman syy (7,12). Ihon ja haavaumien huolellinen seuranta tulisi aloittaa jo potilaan ollessa vasta 10-vuotias ja koepala tulisi ottaa epäilyttävistä haavaumista tai ihomuutoksista hyvin herkästi. Kliinisesti epäilyttävältä ihoalueelta otetun koepalan ollessa normaali saattaa uuden näytteen ottaminen olla aiheellista, sillä alkava karsinoma ei välttämättä näydy ensimmäisessä näytteessä. DEB-potilaiden levyepiteelikarsinomat lähettävät etäpesäkkeitä hyvin varhaisessa vaiheessa (10,23), minkä vuoksi niiden varhainen toteaminen on potilaan ennusteen kannalta ensiarvoisen tärkeää.

1.3.4.4.3 Resessiivisesti periytyvä DEB (RDEB), muu yleistynyt

Tässä toiseksi yleisimmässä DEB:n resessiivisessä muodossa (26) (aikaisemmin non-Hallopeau-Siemens) oireisto on samankaltainen kuin RDEB-SG:ssä, mutta selvästi lievempi. Iho ja limakalvot ovat potilailla tässäkin alatyypissä hyvin hauraat, mutta rakkulointi, kynsideformiteetit, miilioiden muodostuminen ja ihon arpeutuminen on paikallisempaa (10). Myös hampaiden, hiuspohjan ja peräaukon seudun oireet ovat samankaltaisia mutta lievempiä kuin RDEB-SG:ssä (23). Rakkulointi alkaa yleensä vastasyntyneenä ja jatkuu läpi elämän, mutta paikallisessa taudissa oireet yleensä vähenevät iän myötä. Vaikeusaste vaihtelee potilaiden välillä kuitenkin suuresti: osalla rakkulointi on todella laaja-alaista ja toisilla taas keskittynyt vain kärkiosiin, jolloin kliininen kuva on hyvin samankaltainen kuin dominantisti periytyvässä DEB:ssä (23). Ruokatorvioireiden esiintyminen, sekä syndaktylian ja levyepiteelikarsinoman kehittyminen on mahdollista, mutta nämä ilmiöt ovat harvinaisempia kuin RDEB-SG:ssä (10). Anemisoituminen ja kasvun hidastuminen on yleensä melko vähäistä (10).

1.3.5 Kindlerin syndrooma

Kindlerin syndrooma luokiteltiin EB:n alatyypiksi vasta vuonna 2008 (6). Syndrooma aiheutuu mutaatiosta kindliini-1-proteiinia koodittavassa geenissä (*KIND1*). Mutaatio periytyy resessiivisesti (6) ja on hyvin harvinainen maailmanlaajuisesti: tapauksia tunnetaan vain yli 250 (27). Kindliini-1 ilmentyy basaalisissa keratinosyyteissä, ja kiinnittää solujen aktiinitukirangan solunulkoiseen aineeseen. Muista EB-tyypeistä poiketen Kindlerin syndroomassa rakkuloita voi muodostua useampaan ihokerrokseen, tavallisimmin basaaliseen epidermikseen tai tyvikalvon alueelle (28). Kindlerin syndroomaa sairastavan lapsen syntyessä pääoireena on tyypillisesti vain yleistynyt rakkulointi (28), mikä vaikeuttaa oikeaan kliiniseen diagnoosiin pääymistä. Lapsen kasvaessa rakkulointi saattaa kuitenkin jopa loppua kokonaan ja oirekuvaa alkaa hallita auringolle altistuneille alueille ilmaantuva yleistyvä poikiloderma (28). Myös rakkuloiden arpeutumista, ihon hyperkeratoosia ja valoherkkyyttä saattaa esiintyä, kuten myös limakalvojen poikkeavuuksia: ikenien hypoplasiaa, virtsateiden kureutumista sekä paksusuolen ja ruokatorven tulehduksia. Levyepiteelikarsinooman riski on kohonnut myös Kindlerin syndroomaa sairastavilla potilailla (29). Harvinaisempia liitännäisoireita ovat henkinen jälkeenjääneisyys ja luuston poikkeavuudet (12).

1.4 EB:n diagnostiikka

Oikean EB-tyypin diagnosoiminen pelkän kliinisen kuvan perusteella voi olla hankalaa oirekuvien samankaltaisuuden vuoksi. Tarkkaan diagnoosiin päätyminen on ensisijaisen tärkeää, sillä periytyvyys, patogeneesi, oireet, hoito ja ennuste vaihtelevat suuresti eri EB:n alatyypien välillä. Tällä hetkellä EB:n diagnosointiin on käytössä kolme erilaista työkalua: transmissioelektronimikroskooppitutkimus (TEM), immunofluoresenssiantigeenikartoitus (IF) sekä geenitutkimukset (30). Kaksi ensimmäistä tutkimusmenetelmää edellyttävät ihobiopsian ottamista potilaalta. Tavallisimmin koepala otetaan terveeltä ihoalueelta, jota on kevyesti hangattu tuoreen mikroskooppisen rakkulan aikaansaamiseksi (30). Näytteenottoa vanhojen rakkuloiden alueelta tulisi välttää, sillä niissä jo tapahtunut antigeenien hajoaminen, rakkulakaton alainen paranemisprosessi, sekä useat repeämistasot heikentävät näytteen tulkintatarkkuutta ja voivat johtaa väärään diagnoosiin (10). Rakkulan puuttuminen näytteestä hankaloittaa TEM:in tulkintaa

entisestäään, kun taas IF-diagnostiikka ei ole yhtä riippuvaista rakkulasta tai sen tasosta (30). Suomessa TEM-tutkimuksia ei enää käytetä niiden huonon saatavuuden vuoksi, mutta IF-tutkimusta käytetään valikoiduissa tapauksissa. Useimmiten diagnostiikka perustuu kliiniseen kuvaan, perhehistoriaan ja geneettisiin tutkimuksiin.

1.4.1 Ei-molekulaariset laboratoriotutkimukset

Elektronimikroskooppitutkimus on pisimpään käytössä ollut menetelmä EB:n diagnostiikassa (6). Transmissioelektronimikroskopian (TEM) avulla voidaan tarkastella solun hienorakennetta ja arvioida rakkulanmuodostuksen tasoa sekä EB:n patogeneesin kannalta keskeisten molekyylien rakennetta ja määrää (30). Rakkula muodostuu EB simplexissä intraepidermaalisesti ja keratinosyyttien tonofilamenteissa voi näkyä tyypillisiä muutoksia. Simplex-muodoista elektronimikroskoopilla havaittavat muutokset ovat merkittävimpiä EBS-DM:ssä. Junktionaalisissa EB-muodoissa rakkula muodostuu basaalisten keratinosyyttien ja hemidesmosomien väliin ja hemidesmosomit voivat olla pieniä tai määrältään vähentyneitä. Dystrofisessa EB:ssa rakkula muodostuu tyvikalvon alle ja ankkurifibrillien määrässä tai rakenteessa voidaan nähdä muutoksia (10). Elektronimikroskooppitutkimusnäytteet ovat kuitenkin haastavia tulkita. Maailmanlaajuisesti vain muutama laboratorio pystyy valmistamaan ja näytteet ja tulkitsemaan tulokset luotettavasti (6).

Ihokoepalasta tehdyn immunofluoresenssitutkimuksen (IF) avulla voidaan spesifejä vasta-aineita käyttäen määrittää rakkulanmuodostuksen taso, todennäköisimmin mutatoituneet proteiinit ja niiden alentunut määrä ja siten useimmat EB:n alatyypit (6,10). Joidenkin tutkimusten mukaan IF on oikein toteutettuna jopa parempi diagnostinen tutkimus kuin TEM (30). Lisäksi IF-tutkimus on elektronimikroskooppitutkimukseen verrattuna laajasti saatavilla, nopea ja edullinen. IF:n avulla ei kuitenkaan voida tarkastella solujen makromolekyylejä ja niiden rakenteellisia vikoja kuten elektronimikroskopiassa. Tämä vuoksi joitakin EB:n alatyyppejä ei pystytä diagnosoimaan IF:n avulla (6,30).

1.4.2 Molekulaariset eli geneettiset tutkimukset

EB:n aiheuttavan geenivirheen selvittäminen on yksiselitteisin menetelmä alatyypitykseen. Tällöin potilaan taudinkuvan kehitystä voidaan ennustaa, millä on suuri merkitys yksittäisille potilaille. Geenitutkimuksilla saadaan tarkkaa tietoa taudin periytymismallista. Etenkin yksittäiseltä vaikuttavan EB-tapauksen luokittelu kliinisesti resessiiviseksi tai dominantiksi voi olla vaikeaa, jolloin geneettiset tutkimukset ovat tärkeässä roolissa (10). Myös perheen toivoessa sikiö- tai alkiodiagnostiikkaa, sekä tulevaisuudessa mahdollisesti geeniterapiaa suunniteltaessa tulee EB:n aiheuttaman geenimutaation olla tiedossa (6). Geenitutkimuksiin ei tarvita kudoksenäytteitä ja yleensä tutkimukset tehdään potilaalta otetusta verinäytteestä.

Epidermolysis bullosan sikiödiagnostiikka (prenataalidiagnostiikka PND) aloitettiin 80-luvulla, jolloin sikiön ihokoepalaa oli mahdollista arvioida raskauden toisella kolmanneksella TEM-tekniikan avulla (31). Kun opittiin tuntemaan EB:n taustalla olevat mutaatiot, mahdollistui 90-luvulla sikiön geenitutkimukset, jotka on mahdollista tehdä jo ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana istukkavillunäytteestä eristetystä DNA:sta (32). Sikiötutkimukset tulevat kyseeseen vain vaikeiden tautimuotojen kohdalla ja ovat aina täysin vapaaehtoisia. Tutkimukset antavat vanhemmille mahdollisuuden valmistautua sairaan lapsen syntymään. Vaikeimpien tautimuotojen ollessa kyseessä osa perheistä päätyy raskaudenkeskeytykseen. Tulevaisuuden kliinisessä työssä sikiödiagnostiikan merkitys voi korostua, jos onnistutaan kehittämään hoitomuoto, joka estäisi mutaatiota kantavan sikiön sairastumisen kliiniseen tautiin (33).

Geenitutkimuksia käytetään myös EB:n alkiodiagnostiikassa (preimplantaatiidiagnostiikka (PGD)). Sen avulla on mahdollista välttää sikiön vaikeaa EB:aa aiheuttavista mutaatioista johtuvat raskaudenkeskeytykset ja toisaalta mahdollistaa terveiden lasten syntyminen vanhemmille, joilla on kohonnut riski saada vaikeaa EB:aa sairastava lapsi. PGD-menetelmä perustuu koeputkihedelmöityshoitoihin sekä alkioista tehtäviin geenitutkimuksiin. Kohtuun istutettavaksi valitaan vain sellaiset alkio, joista kehittyvillä lapsilla ei ole geenitutkimuksella todettu kohonnutta riskiä EB:n suhteen. PGD on kuitenkin teknisesti haastavampaa, kalliimpaa ja raskauden onnistumisprosentti on pienempi kuin PND:ssä (31). Lisäksi vain muutamat laitokset maailmassa tarjoavat preimplantaatiidiagnostiikkaa, ja useat maat suhtautuvat siihen varautuneesti monisyisten eettisten kysymysten vuoksi (33). Alkiodiagnostiikkatekniikat ovatkin sikiödiagnostiikan tavoin

sovellettavissa vain vakaviin perinnöllisiin tautitiloihin (31).

1.4.3 Erotusdiagnostiikka

Erotusdiagnostiikassa on EB:n eri alatyyppejen lisäksi otettava huomioon myös muut rakkulointia aiheuttavat ihosairaudet. Ne voivat olla perinnöllisiä kuten tietyt epidermolyyttiset keratinopatiat, incontinentia pigmenti tai synnynnäinen ihon puutos tai hankittuja kuten stafylokokin aiheuttama Ritterin tauti, rakkuloiva märkärupi, vastasyntyneen yleistynyt herpes simplex -infektio ja pemfigus (10). Imeväisillä, vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla jotkin autoimmuunitaustaiset rakkulasairaudet kuten pemfigoidi voivat muistuttaa junktionaalista tai Dowling-Meara-EB:tä. (10)

1.5 Hoito

Toistaiseksi epidermolysis bullosaan ei ole onnistuttu kehittämään parantavaa, kaikkien potilaiden saatavilla olevaa hoitoa. Nykyisissä hoitokäytännöissä korostuu iholle kohdistuvan mekaanisen rasituksen välttäminen, jolla pyritään minimoimaan rakkulanmuodostus. Sopivien kenkien ja vaatteiden sekä atraumaattisten harrastusten valitseminen, ihoon kohdistuvien kolhujen ja hiertymien, sekä liiallisen lämmön ja kosteuden välttäminen ovat ainakin lievemmissä EB-muodoissa tehokkaita tapoja vähentää rakkulointia (1).

1.5.1 Synnytys ja vastasyntynyt

Epidermolysis bullosa -potilaan synnytystavan valinta tulisi tehdä potilaskohtaisesti oireiden levinneisyyden ja vaikeusasteen perusteella. EB:aa sairastavan naisen kannalta tulisi lähtökohtaisesti pyrkiä alatiesynnytykseen kun siihen on edellytykset, sillä synnytykseen liittyviä vaikeita limakalvokomplikaatioita ei ole raportoitu (34,35). Toistaiseksi on kuitenkin vain vähän

tietoa EB:n tyypin ja vaikeusasteen vaikutuksesta synnytyksen kulkuun ja jälkiseurauksiin (36). Jos kuitenkin EB:sta johtuvien tai obstetristen syiden vuoksi päädytään keisarinleikkaukseen, tulee kaikessa toiminnassa teippien valinnasta lähtien ottaa huomioon äidin ihon hauraus. Suositeltava anestesiaumuoto on selkäydinpuudutus, jolloin vältetään intuboinnin aiheuttamilta suun ja henkitorven limakalvovaurioilta (14,34). Valtaosa EB-äideistä pystyy imettämään ongelmitta, jos nännipihat ovat alkutilanteessa terveet ja imetystekniikka oikea (35). Imetys on myös EB:aa sairastavalle lapselle suun limakalvorakkuloinnin kannalta hellävaraisin ruokintamuoto, ja nännin kostuttaminen viileällä vedellä vähentää limakalvojen tarttumista äidin ihoon. Lapsen huulia voidaan suojata valkovaseliinilla (37). Kitalakihalkiolapsille kehitetyt silikonivalmisteiset tuttipullot (mm. Haberman Feeder) sopivat myös EB-lapsille tavallisia tuttipulloja paremmin.

Vastasyntyneet EB-potilaat hoidetaan ja siirretään pehmeällä alustalla. Tämä mahdollistaa lapsen pitelemisen, ruokkimisen ja hoidon ilman tarpeetonta räsytystä iholle (10). Lasta käsitellessä suositellaan käyttämään ”kieritä ja nosta” -tekniikkaa, jolloin voidaan parhaiten välttää käden liukumista lapsen alla ja muuta turhaa hankausta (37). Vaikeimmissa muodoissa iho ja limakalvot ovat kuitenkin niin hauraita, että ihorikkojen syntymistä ei käytännössä voida täysin välttää. Lapsen kylvytykset voidaan aloittaa kun synnytyksestä aiheutuneet rakkulat ovat parantuneet (37). Laaja-alaiset ihorikkoumapotilaat hoidetaan vastasyntyneiden teho- ja tarkkailuosastolla rakkulointiin mahdollisesti liittyvien systeemioireiden vuoksi.

1.5.2 Iho-oireiden hoito

Säännölliset perusrasvaukset ovat yksi EB-ihon hoidon ehdottomista kulmakivistä. Perusrasvat lievittävät ja estävät ihon kuivumista, kutinaa ja parantavat ihon kuntoa (38). Rakkulat puhkaistaan puhtaalla tekniikalla siten, että rakkulan katto jätetään paikoilleen suojaamaan rakkulan pohjaa. Näin estetään rakkulansisäisen paineen aiheuttama rakkulan laajeneminen sekä ehkäistään rakkuloiden infektoitumista (8). Rakkulanpohjien infektiot voivat johtaa arvenmuodostukseen sellaisissakin EB:n muodoissa, joissa arpia ei tyypillisesti muodostu. Erityisesti dystrofisen EB:n hoidossa vaikean arpeutumisen aiheuttaman nivelten jäykistymisen estäminen esimerkiksi fysioterapian keinoin on toimintakyvyn kannalta tärkeää.

Haavojen hoitoon on tarjolla useita erilaisia sidostyyppisiä, joista voi valita kullekin EB-tyypille ja yksittäiselle potilaalle parhaiten sopivan (39). Sidosten käytössä tulee ottaa huomioon ympäröivän ihon rakkulointitaipeus mm. kiinnitysmenetelmää valittaessa, sillä iho usein rakkuloi sidoksen ympäriltä teippien, hankauksen ja sidoksen aiheuttaman lämmön vuoksi (39). Kotona antibioottivoiteiden paikallinen ja lyhytaikainen käyttö sekundaaristen bakteeri-infektioiden ehkäisemiseksi on yleensä tehokasta ja turvallista (10). Myös mm. hopeakyllästetyt sidokset auttavat hillitsemään bakteerien kasvua haavoissa (39). Hyvästä kivunlievityksestä on huolehdittava erityisesti lapsipotilaiden sidoksia vaihdettaessa (39).

Ihosiirteitä ja viljeltyjä keratinosyyttejä on kokeiltu usean eri EB-alatyypin hoidossa osin ristiriitaisin tuloksin. Osassa tutkimuksista siirteistä on saatu pidempiaikaistakin hyötyä kroonisten haavaumien hoidossa. Kaikissa tutkimuksissa hoidot eivät kuitenkaan merkittävästi nopeuttaneet kroonisten haavojen paranemista, mutta näissäkin tapauksissa hoito lievitti kipua osan potilaista kohdalla (10). Laskimoperäisiin ja diabeettisiin kroonisiin haavaumiin käytetystä keinoihosta (Apligraf) ei ole toistaiseksi riittävästi laadukasta tutkimusta EB:n iholeesioiden hoidossa. Nykykäsityksen mukaan keinoiho on tehoton hoitomuoto ja siitä saatava hyöty on lyhytaikaista (10).

Syndaktylian ja kontraktuuriin ilmaantumista tulee pyrkiä ehkäisemään riittävän varhain aloitetun fysioterapian avulla, mutta usein niiden kehittymistä ei voida ainakaan RDEB-SG-potilaiden kohdalla täysin estää (10). Sormia voidaan vapauttaa toisistaan kirurgisesti, mutta ilmiöllä on taipumus uusiutua ja useimmiten hoito joudutaan uusimaan muutaman vuoden kuluttua (10). Varpaiden kohdalla kirurgista vapauttelua ei suositella, sillä varpaiden yhteen fuusioitumien harvoin haittaa potilaan liikkumista merkittävästi (10).

1.5.3 Kivun ja kutinan hoito

Vaikeimpia muotoja sairastavat EB-potilaat kärsivät vaihtelevan tasoisesta kivusta lähes jatkuvasti (40,41). Tehokas kivunhoito on ensisijaisen tärkeä osa EB:n hoitoa, sillä se ylläpitää potilaiden fyysistä toimintakykyä ja auttaa heitä jaksamaan henkisesti kroonisen sairauden kanssa. Rajoitetussa määrin kipua voi ehkäistä pyrkimällä välttämään rakkuloita aiheuttavia elintapoja ja

harrastuksia sekä suojelemalla ihoa erilaisin sitein ja pehmustein (42). Lääkkeistä parasetamoli ja tulehduskipulääkkeet riittävät helpottamaan lieväksi koettua kipua, mutta kovaan kipuun näiden teho ei aina ole riittävää. Amitriptyliini, jotkin pahoinvointilääkkeet sekä rentoutus- ja kognitiivis-behavioraaliset tekniikat ovat tehokkaita kivun ja epämukavuuden vähentämisessä osalla potilaista. (10,42).

EB-potilaiden kokeman kutinan hoidossa on käytetty ensisijaisesti antihistamiineja, mutta niiden tehosta EB-potilailla ei ole tieteellistä näyttöä (42). Kutiaivan EB- ihottuman paikallishoitona voidaan käyttää kortisonivoidetta kuureittain. Liian pitkään yhtäkestoisesti käytettynä kortisonivoiteet aiheuttavat ihon ohenemista. EB pruriginosan jäkälöityneen ihottuman hoidossa takrolimuusivoiteelle on raportoitu myönteistä hoitovastetta (43). Jo yhden viikon kestäneen hoidon jälkeen havaittiin kutinan ja ihon raapimisen vähentyneen. Myös jäkälöityminen, miilioiden muodostuminen ja ihon haavautuminen ja arpeutuminen pysähtyivät. Paikoin jäkälöityneet ihoalueet jopa pienuivat.

1.5.4 Ihon ulkopuolisten oireiden hoito

Vaikeimmissa epidermolysis bullosa -muodoissa tarvitaan moniammatillista potilaiden hoitoa. Kasvukäyrän seuranta ja säännölliset silmä- ja hammaslääkärikäynnit kuuluvat hyvään ja kattavaan seurantahoitoon. Muu seuranta suunnitellaan potilaan liitännäissairauksien mukaan. Päivittäinen fluoridivalmisteiden ja mm. klooriheksidiiniä sisältävän suuveden käyttö ehkäisee hammasongelmien kehittymistä. Tämän lisäksi säännöllinen hammaskiven poisto, kariuksen hoito ja aikuisilla kruunujen ja hammasimplanttien asettaminen on todettu hyväksi hoitokäytännöksi hampaiden osalta myös EB-potilailla. (10).

Ihon jatkuva paranemisprosessi kuluttaa runsaasti energiaa ja tämän lisäksi rakkuloista erittyvän kudoksen mukana menetetään jatkuvasti proteiinia. Lisäksi nielemisvaikeudet, -kipu ja ruokatorven ahtaumat vaikeuttavat riittävän ja täysipainoisen ravinnon saamista. Huolellisestikaan suunniteltu ravitsemus ei aina riitä turvaamaan EB:aa sairastavan lapsen normaalia kasvua, haavaumien paranemista sekä riittävää hemoglobiini- ja albumiinitasoa. Yhteistyö ravitsemusterapeutin kanssa vaikeimmissa EB:n muodoissa onkin hyödyllistä. Osteoporoosi on EB-

potilaiden keskuudessa yleistä puutteelliseen ravitsemukseen, vähäiseen liikkumiseen ja aikaisemmin enemmän käytettyyn pitkäaikaiseen glukokortikoidihoitoon liittyen. EB-potilaiden osteoporoosi tulee hoitaa asianmukaisesti kalsiumlisällä ja bisfosfanaateilla. EB-potilaiden refluksitauti tulee hoitaa tehokkaasti protonipumpun estäjillä, jotta vältetään happaman mahansisällön aiheuttamilta ruokatorven lisävaurioilta. (10). Kroonista ruokatorven ahtaumaa voidaan hoitaa endoskooppisella pallonlaajennuksella tai kirurgisella ohitusleikkauksella. Pallonlaajennus tarjoaa harvoin pysyvän ratkaisun ruokatorven ahtaumasta kärsivälle, ja toimenpide joudutaankin pahimmissa tapauksissa uusimaan jopa useita kertoja vuodessa. (10). Mikäli suun kautta ei saada riittävästi ravintoa, voidaan vaikeimmissa tapauksissa mahalaukun avanteen avulla täydentää ravitsemusta. Myös suonensisäistä ravitsemusta on käytetty vaikeaa DEB:aa sairastavien potilaiden hoidossa (10).

Osa EB-potilaista kärsii kroonisesta ummetuksesta, jota voidaan pyrkiä helpottamaan noudattamalla kuitupitoista ruokavaliota ja käyttämällä erilaisia kuitulisiä. Jos elämäntapaohjeistus ei helpota ummetusvaivaa, osmoottisia ja suolistoa stimuloivia laksatiiveja tulee myös harkita potilaskohtaisesti (10).

1.5.5 Geeniterapia

Geeniterapia on paljon tutkittu ja kokeiltu hoitomuoto yksittäisillä EB-potilailla, mutta se ei toistaiseksi sovellu laajaan käyttöön. Ihon helppo visualisointi sekä tieto sen rakenteesta ja uusiutumisen tekee periytyvistä ihotaudeista otollisen kohteen geeniterapian kehitystyössä (44, 45).

1.5.5.1 Paikallisen geeniterapian strategiat

Iholle kohdistetussa geeniterapiassa voidaan hyödyntää kahta erilaista strategiaa. In vivo-toimintamallissa korjattu geneettinen materiaali annetaan suoraan iholle esimerkiksi injektion avulla. Ex vivo -mallissa geneettinen materiaali siirretään virusvektorin avulla potilaan

ihonäytesteistä viljellyille kantasoluille, jotka palautetaan ihosiirteenä potilaalle. Resessiivisesti periytyvissä taudeissa riittää, että toinen potilaan mutatoituneista alleeleista onnistutaan korvaamaan virheetöntä proteiinia tuottavalla kopiolla. Dominanteissa EB:n muodoissa puolestaan pyritään teoriassa inaktivoimaan dominantti virheellistä proteiinia tuottava alleeli (10). Käytävissä olevilla tekniikoilla ei ole toistaiseksi mahdollista hoitaa potilaan koko vartalon ihoa. Kuitenkin jopa pienehköjen ihoalueiden, kuten käsien, hoitaminen voisi ehkäistä esimerkiksi syndaktylian kehittymistä ja parantaa merkittävästi yksittäisten RDEB-SG -potilaiden toimintakykyä ja elämänlaatua. Hoitomuoto ei kuitenkaan ole täysin riskitön: ihon solujen genomiin satunnaisesti liitetyt DNA-osat voi teoriassa johtaa syöpäsolujen muodostumiseen (46).

Ensimmäisen kerran geeniterapiaa kokeiltiin italialaisen työryhmän hoitaessa resessiivistä JEB-potilasta geeniterapian keinoin vuonna 2006 (47). Tulokset olivat rohkaisevia. Suuri osa potilaan kehosta oli kivuliaiden, huonosti paranevien ja herkästi infektoituvien rakkuloiden peitossa. Geeniterapian ex vivo -menetelmällä tuotettujen ihosiirteiden ansiosta potilaan iho muuttui paikallisesti normaalisti toimivaksi ja uusiutuvaksi, ilman rakkulointitaiipumusta. Vaikutus kesti läpi 12 kuukautta kestäneen seuranta-ajan.

Englantilainen työryhmä julkaisi vuonna 2008 tulokset viiden RDEB-potilaan in vivo -geeniterapiasta (48). He injisoivat vastasyntyneen esinahasta kerättyjä fibroblasteja kertaluontoisesti viiden RDEB-potilaan iholle ja havaitsivat, että potilaiden kudoksenäytteiden tyypin VII kollageenipitoisuus kohosi. Vaste säilyi kolme kuukautta kestäneen seuranta-ajan, vaikka injisoituja fibroblasteja ei löytynyt potilaiden iholta enää kaksi viikkoa injektion jälkeen. Suotuisat muutokset näkyivät myös mikroskooppisella tasolla ankkurifibrillien määrän kasvuna ja mikä tärkeintä: hoito lisäsi ihon kestävyyttä myös kliinisesti arvioituna.

Mesenkymaaliset kantasolut (MSC) ovat aikuisen elimistön multipotentteja soluja, joilla on yhä kyky erilaistua eri kudostyyppien soluiksi (49). Perinteisesti MCS-solut kerättiin luuytimeistä, mutta nykyisin niitä on mahdollista eristää myös muista kudoksista. Kun luuytimeistä kerättyjä mesenkymaalisia kantasoluja viljellään käyttäen tiettyjä kasvutekijöitä, ne erikoistuvat epidermaaliseksi soluiksi (49). Vuonna 2010 kahden RDEB-potilaan kroonisten haavojen hoitoon sovellettiin mesenkymaalista kantasoluterapiaa (50). Kyseisessä tutkimuksessa viljellyt solut injektoidiin potilaiden kroonisiin haavaumiin. Ennen hoitoa potilaiden oma kollageeni VII:n tuotanto oli olematonta. Viikko hoidon jälkeen hoidetuilla ihoalueilla oli havaittavissa tyypin VII kollageenia. Kliinistä paranemista tapahtui vain mesenkymaalisella kantasoluterapialla hoidettujen

kroonisten haavojen alueella. Uusiutunut iho ei kutissut ja iho kesti jopa mekaanista räsitusta aikaisempaa paremmin. Vaste säilyi neljän kuukauden ajan.

Vaikka ensimmäisten EB:n geeniterapiatutkimusten tulokset ovat innostavia, on geeniterapiahoidossa yhä paljon ratkaisemattomia ongelmakohtia, kuten mahdolliset immuunireaktiot. Jos EB:n taustalla on jonkin ihon rakenneproteiinin täydellinen puuttuminen, voi geeniterapian avulla saavutettu proteiinimuodostus laukaista potilaassa haitallisen immuunireaktion, sillä kyseinen proteiini on potilaan immuunijärjestelmälle vieras molekyyli (45). Monessa EB-muodossa oireita on ihon lisäksi myös limakalvoilla, joihin geeniterapia ei sovellu. Lisäksi yli puolet EB-potilaista sairastaa dominantista mutaatiosta aiheutuvaa tyyppiä, joiden hoitoon ei toistaiseksi ole onnistuttu kehittämään käytännössä toimivaa geeniterapian muotoa (51).

1.5.5.2 Allogeeninen kantasolusiirto

Allogeenisessä kantasolusiirrosta kantasolut kerätään luovuttajalta, jonka kudostyyppi on riittävän lähellä potilaan kudostyyppiä (52). Allogeenistä kantasolusiirtoa käytettiin ensimmäisen kerran EB-potilaiden hoidossa vuonna 2009 julkaistussa tutkimuksessa (53). Tutkimuksessa tehtiin allogeeninen luuytimensiirto viidelle RDEB-potilaalle. Kantasolusiirron jälkeisessä histologisessa tutkimuksessa selvisi, että potilaiden ihosta löydetty luovutetut solut hakeutuivat tyvikalvovyöhykkeelle ja syntetisoivat ankkurifibrillejä. Tutkimukseen osallistuneista seitsemästä potilaasta kaksi menehtyi hoidoista aiheutuneisiin komplikaatioihin. On vielä epäselvää, kuinka luuydinsiirrolla potilaan elimistöön saatetut solut päätyvät iholle korjaamaan kollageenituotantoa, tai olisiko hoitoa mahdollista tehostaa esimerkiksi valitsemalla tietyn erilaistumisasteen kantasoluja (54).

Allogeenisiin kantasolusiirtoihin liittyy vakavia komplikaatoriskejä, ja ne sopivat vain kuolemaanjohtaviin tai vaikeasti invalidisoiviin tautitiloihin. Hoidot ovat raskaita ja niihin liittyy jopa yli 30 % kuolleisuus pääasiassa esihoitojen toksisuuden sekä hoidon jälkeisten infektioiden, käänteishyljinnän ja verenvuotojen vuoksi (55,56). Kevyemmällä esihoidolla hoitoihin liittyvä kuolleisuus on saatu laskettua 16 %– 23 %:iin myelofibroosin ja Hodgkinin lymfooman hoidossa (57,58). Vaikeaan EB:aan sinänsä liittyy kohonnut infektioriski kroonisten haavaumien vuoksi. EB-

potilaiden kantasolusiirtohoitoihin liittyvät riskit lienevät siis tavanomaistakin korkeammat (59).

Kaiken tämän lisäksi kantasolusiirrot vaimentavat potilaan omia immuunireaktioita, mikä nopeuttaa mahdollisen aiemmin havaitsemattoman syövän kasvua. Toisaalta kantasolut saattavat suuren jakautumis- ja erilaistumiskykynsä ansiosta muuntautua itse syöpäsoluiksi. Riski on huomattavasti suurempi käytettäessä alkioista kerättyjä kantasoluja, joiden jakautumiskyky on rajaton (60).

1.5.6 Perinnöllisyysneuvonta

Perinnöllisyysneuvontaa tarjotaan vanhemmille, joilla on EB:aa sairastava lapsi ja nuorille aikuisille, jotka itse sairastavat EB:aa. Sitä voidaan tarjota myös terveille perheenjäsenille, jotka ovat mahdollisesti EB:n oireettomia kantajia (9). Perinnöllisyysneuvonnassa on tärkeää tarjota potilaalle ja tämän perheelle luotettavaa ja ymmärrettävässä muodossa olevaa tietoa taudista ja sen periytyemisestä sekä ilmentymisriskistä jälkeläisissä (3). Tilanteen mukaan keskustellaan myös perhesuunnittelusta, kantaja- ja sikiödiagnostiikasta (3,9), jolloin ihanteellinen ajankohta EB:aa sairastavan henkilön perinnöllisyysneuvonnalle on ennen raskauden suunnittelua (9).

1.6 Elämänlaatu

1.6.1 EB:n vaikutukset elämänlaatuun

Epidermolysis bullosaan liittyvä ihon haavaumataipumus, kipu, kutina, poikkeava ulkonäkö sekä runsaasti aikaa vaativa haavaumien hoito vaikuttavat väistämättä potilaan harrastuksiin, ihmissuhteisiin, itsetuntoon sekä koulutukseen ja työllistymiseen. EB:n alatyypit vaikuttavat eri tavoin yllämainittuihin hyvinvoinnin osa-alueisiin. DLQI:n (Dermatology Life Quality Index) avulla vertailtaessa RDEB-SG on yksi voimakkaimmin elämänlaatua huonontavista ihotaudeista. EBS:iä on perinteisesti pidetty EB-muodoista lievimpänä, mutta ainakin osa tutkimuksista osoittaa sen aiheuttavan suurempia rajoituksia fyysisille ja sosiaalisille aktiviteeteille kuin DDEB. (61).

Eräissä tutkimuksissa päivittäisten toimintojen (ADL, activities of daily life), eli kävelemisen, syömisen, WC:ssä käymisen, peseytymisen ja siistiytymisen kannalta itsenäisimpiä olivat DDEB- ja sitten EBS-lapsipotilaat (41). Kävelyä lukuun ottamatta lapset molemmissa ryhmissä olivat täysin itsenäisiä kullakin ADL:n osa-alueella, ja sairaus ei todennäköisesti merkittävästi heikennä heidän toiminta- ja työkykyään aikuisena (41). JEB:aa ja RDEB:aa sairastavat lapset tarvitsivat enemmän avustusta etenkin siistiytymisessä, pukeutumisessa ja peseytymisessä (41). Tämä tulisi ottaa huomioon myös koulussa etenkin niiden lasten kohdalla, jotka tarvitsevat apua lisäksi syömisessä ja WC:ssä käymisessä (41). Monien EB-potilaiden oirekuva lievittyy jonkin verran iän myötä, mutta osalla EB:n haitalliset vaikutukset elämänlaatuun säilyvät voimakkaina läpi elämän (61). Useissa tutkimuksissa on havaittu, että EB-potilaat sopeutuvat hyvin elämään sairautensa kanssa ja osaavat antaa arvoa elämänalueille, joihin EB ei vaikuta kuten koulu, perhe ja ystävät (62). Hyvät henkiset voimavarat auttavat potilaita hyväksymään sairauteen liittyvät rajoitukset. Psykiatriset oireet ovat kuitenkin sekä aikuis- että lapsipotilaiden keskuudessa huomattavan yleisiä. Jopa 80 % potilaista kärsii jonkinasteisesta henkisestä oireilusta (62).

1.6.1 EB:n vaikutus lasten ja nuorten henkiseen hyvinvointiin

Elimistön suojaamisen, lämmönsäätelyn ja monien muiden tehtävien ohella iho on tärkeä aistinelin. Kosketus ja fyysinen läheisyys ovat ihmiselle tärkeitä kaikissa elämänvaiheissa, mutta niiden merkitys korostuu erityisesti lapsuudessa. Iho on tärkeä kommunikointiväylä sylilapsen ja tämän hoivaajan välillä, ja kosketuksen kautta lapsi oppii käsittelemään ja säätämään negatiivisia tunteuksiaan (1). Epidermolysis bullosaa sairastavan lapsen kohdalla ihokommunikaation häiriintyminen voi olla seurausta äidin liiallisesta varovaisuudesta tai hoitotoimenpiteiden aiheuttamasta epämiellyttävästä tunteesta ja kivusta.

Nuoruusvuodet ovat puolestaan tärkeä vaihe minä- ja ruumiinkuvan kehittymisen kannalta. Oireileva EB erityisesti kasvoissa, päänahassa, sukuelinten ja rintojen alueella voi vaurioittaa erityisen herkästi nuoren potilaan ruumiinkuvaa ja voi myötävaikuttaa jopa sosiaalisten pelkojen kehittymiseen (1). Nuoren omat mielikuvat sairauden merkityksellisyydestä ovat tärkeimmässä asemassa myönteisen minäkuvan kehittämisessä, mutta myös muiden käsitykset ja reaktiot

vaikuttavat paljon.

Eräissä tutkimuksissa (40) selvitettiin haastatteluiden avulla kuinka 6–18-vuotiaat lapset ja nuoret kokevat EB:n vaikutukset elämässään. Suurimmiksi ongelmakohdiksi osoittautui kutina, kipu, fyysiset rajoitukset, taudin näkyvyys sekä erilaisuudentunne. Suuri osa lapsista nimesi nämä samat ongelma-alueet, mutta vaikeusjärjestys vaihteli EB:n vaikeusasteen mukaan. Potilaan EB:n vaikeusaste vaikutti myös siihen, minkä vuoksi jokin tietty ongelma-alue koettiin muita vaikeammaksi. Esimerkiksi vaikeimpia muotoja sairastavat lapset kokivat fyysiset rajoitteet sinällään vaikeimmin hyväksyttäväksi asiaksi, lievemmissä EB-muodoissa rajoitteista seuraavat sosiaaliset vaikutukset olivat ikävimpä ja kaikista lievimät EB-potilaat kärsivät jo jatkuvasta varovaisuuden tarpeesta (40). Tuijotus ja tunkeilevat kysymykset häiritsivät sekä vaikeasti että lievemmin sairaita lapsia, mutta lievää EB:aa sairastavat suhtautuivat kyseiseen ilmiöön raskaammin. Kiusaamisen välttämiseksi jotkut lapsista vetäytyivät tietynlaisista harrastuksista kuten uimisesta, ja useimmat kertoivat yrittävänsä jatkuvasti piilotella iho-oireitaan (40). Vaikka haastatellut olivat 18-vuotiaita tai nuorempia, osa heidän kokemistaan ongelmistaan koskee varmasti myös vanhempia potilaita.

Vakavia tautimuotoja sairastavat lapset nimesivät ihon jatkuvan kutinan yhdeksi merkittävimmistä EB:n aiheuttamista ongelmista (40). Kutina häiritsee lapsen keskittymistä, nukkumista ja se myös kuluttaa potilaan henkisiä voimavaroja. Lievempiä EB-muotoja sairastavat lapset eivät kärsineet ihon kutinasta yhtä suurella määrällä, ja he mainitsivat sen vain satunnaisesti vaivaksi haavojen paranemisvaiheessa. Sekä vakavia että lieviä muotoja sairastavat lapset kärsivät fyysiseen aktiivisuuteen liittyvästä kivusta, mutta lievissä tapauksissa kivun kokemus oli vähäisempää. Osa lapsista kuvaili olevansa tottuneita kipuun ja kertoivat omaavansa tavallista korkeamman kipukynnyksen. Sidosten vaihtoon liittyvä kipu oli erityisen hankalaa laaja-alaista EB:aa sairastavilla lapsilla, joilla saattoi pahimmillaan olla koko keho haavoihin tarttuneiden sidosten peitossa. He eivät sopeutuneet hoitotoimenpiteiden aiheuttamaan kipuun, ja lisäksi osalla lapsista pelko ja tieto tulevasta kivusta oli itse kipuakin epämiellyttävämpi asia (40). Eräissä toisessa tutkimuksessa ihokipu korreloi EB:n laaja-alaisuuden kanssa siten, että RDEB-potilaista vain 5 % (lapset) ja 9 % (aikuiset) olivat täysin kivuttomia, kun taas muissa EB-muodoissa luku oli 12 %–13 % ikäryhmästä riippumatta (41). Lisäksi 32 % RDEB:aa sairastavista lapsista koki kovempaa kipua kuin 5 VAS-asteikolla (0–10) mitattuna. Muita EB-muotoja sairastavilla lapsilla vastaava osuus oli vain 14 %–19 % (41).

Kaikki yllämainitut arjen vaikeudet huomioonottaen on ymmärrettävää, että useimmat EB-lapsista tuntevat olevansa erilaisia kuin muut ikäisensä. Harvinaisena sairautena EB saattaa olla monelle lapsen lähipiiriinkin kuuluvalla outo ja vieras asia, minkä johdosta lapset kokivat jäävänsä usein vaille ymmärrystä ja tukea (40). Lapsia myös kyllästytti sairauden laadun selittäminen yhä uudelleen uusille tuttavuuksille. Vaikeimmaksi koettujen asioiden skaala vaihteli lasten kesken suuresti: aina lamauttavasta kutinasta syrjään jäämiseen ja itsenäisen toimintakyvyn puuttumiseen. EB-lasten lähtökohdat elämään ovat siis parhaimmillaankin haastavat, ja EB asettaa vaikeuksia ja rajoituksia heille läpi elämän. Hyvä itsetunto, hyvät henkiset voimavarat ja sosiaalinen tukiverkosto ovat ensisijaisen tärkeitä EB-lasten kasvaessa aikuisiksi.

Lapsen sairastuminen epidermolysis bullosaan saattaa vaikuttaa negatiivisesti myös vanhempien välisiin suhteisiin. Erään tutkimuksen mukaan (63) vaikeimpia muotoja (JEB, RDEB) sairastavien lasten vanhemmat saattavat kokea, että aikaa ja energiaa ei sairaan lapsen syntymän myötä riitä enää parisuhteen hoitamiseen. Pahimmillaan vanhempien toisistaan etääntyminen voi myötävaikuttaa avioliiton päättymiseen, kun vanhemmat eivät saa toisiltaan tarvitsemaansa tukea. Toisaalta samankaltainen ilmiö voidaan havaita joskus täysin terveen lapsen syntymän jälkeen. Saman tutkimuksen mukaan monet vaikeaa EB:aa sairastavan lapsen vanhemmat päättävät olla hankkimatta lisää lapsia mahdollisesti aikaisemmista suunnitelmistaan poiketen (63). Vanhempien ja perheen tuki on niin lapselle kuin aikuisillekin EB-potilaille tärkeää, ja siksi EB:n hoidossa tulee huomioida myös potilaan läheisten tilanne (62,63) ja tarjota heille tietoa ja sopeutumisvalmennusta.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tämän retrospektiivisen rekisteritutkimuksen aineisto kerättiin vuosina 2011–2012 hyödyntäen Tays:n tiedonhallinnan suorittamaa rekisteriajtoa, jolla poimittiin diagnoosikoodeilla 7573F (vuoteen 1995 asti) ja Q81-alkuisilla ICD-10 koodeilla (vuodesta 1996 lähtien) Tays:ssa 14.5.1973–13.2.2013 hoitoa saaneiden EB-potilaiden henkilötiedot (nimi, syntymäaika ja kotipaikka). Lisäksi

hyödynnettiin Tays:n ihotautiklinikan perinnöllisten ihotautien poliklinikan sähköistä potilasrekisteriä, johon on pyritty tallentamaan kaikki ihotautiklinikassa vuodesta 1973 lähtien käyneet genodermatoosipotilaat. Tutkimuksessa löytyi 53 EB-potilasta (Taulukko 2), jotka muodostivat tutkimuksen aineiston.

Tutkimuksessa käytiin yksityiskohtaisesti läpi aineiston potilaiden sairauskertomukset. Niistä kerättiin tiedot EB:n alaluokista, oireiden ilmaantumisistä ja siitä diagnoosiin kuluneesta ajasta, EB-muutosten sijainnista ja vaikeusasteesta, ihon ulkopuolisista oireista (mm. kynsimuutokset, silmäoireet, limakalvo-oireet, karies, hammaskiillevauriot, nivelkontraktuurat, syndaktylia, esofagusstenoosi, vatsanportin ahtaus, vatsaoireet mm. ummetus, lihasdystrofia), EB:n kulusta, ihottumanäytteiden histopatologisista ja elektronimikroskooppitutkimustuloksista sekä DNA-analyysistä. Lisäksi kerättiin tiedot potilaan muista sairauksista, oireista ja sukuhistoria EB:n osalta. Tutkimuksessa analysoitiin näiden muuttujien esiintyvyyttä ja vaikeusastetta. Sairauskertomusten perusteella potilaiden taudinkuvan vaikeusaste jaettiin kolmeen luokkaan: 'lievä', 'keskivaikea' ja 'vaikea'. Potilaiden ulkopuolisen avun tarpeesta, heille myönnettyistä sosiaalisista etuisuuksista, perhetilanteesta sekä koulutuksesta ja ammatista kerättiin tietoja.

3 TULOKSET

Taulukossa 2 on esitetty koko aineiston jakautuminen EB-alatyyppeihin, sukupuolen ja EB:n vaikeusasteen mukaan. Taulukossa 3 on esitetty aineiston elossa olevien potilaiden ikäprofiili.

Taulukko 2. Aineiston jakautuminen eri EB-alaluokkien, sukupuolen ja vaikeusasteiden suhteen.

	N	Miehiä	Naisia	Lievä	Keskivaikea	Vaikea
EBS	20	9	11	15	5	0
EBS-DM	2	1	1	0	1	1
JEB	6	1	5	0	1	5
DEB	25	15	10	17	5	3
Yhteensä	53	26	27	32	12	9

Taulukko 3. Elossa olevien EB-potilaiden ikäprofiili.

	N	Vaihteluväli (v)	Keskiarvo (v)	Mediaani (v)
Lievä EBS	14	6-87	32,8	19
Keskivaikea EBS	5	1-87	30,4	24
EBS-DM	2	2-15	8,5	8,5
Keskivaikea JEB	1	10	10	10
Vaikea JEB	5	16-49	29	27
Lievä DEB	16	4-47	24,3	30
Keskivaikea DEB	5	23-63	46,2	49
Vaikea DEB	1	46	46	46
Yhteensä	49			

3.1 Epidermolysis bullosa simplex (EBS)

3.1.1 Iho-oireet

EBS-potilaita oli aineistossa 20. Heistä 15:sta taudinkuva oli lievä ja 5:llä keskivaikea. Iho-oireiden ilmaantumisikä selvisi sairauskertomuksista 8/15 lievää ja kaikilta keskivaikeaa EBS:iä sairastavalta potilaalta. Lievää EBS:iä sairastavista neljällä oireet ilmaantuivat heti syntymän jälkeen tai 1–2 viikon ikäisenä. Kahdella potilaalla oireet alkoivat konttausiässä tai sen jälkeen, ja kahdella potilaalla oireet alkoivat vasta kouluiässä tai myöhemmin. Kaikilla EBS-potilailla, joiden taudinkuva luokiteltiin keskivaikeaksi, iho-oireet ilmaantuivat heti syntymän jälkeen tai viimeistään alle kuukauden iässä. Aikaviive oireiden alkamisesta diagnoosin asettamiseen selvisi 9/20 potilaan kohdalla ja vaihteli keskimäärin viiden vuorokauden ja neljän vuoden välillä. Linjasta poiketen kahdella potilaalla viiveet olivat 14 ja 42 vuotta.

Lievää EBS:iä sairastavien potilaiden iho-oireet painoutuivat pääasiassa kämmeniin, jalkateriin ja hankausalueille. Rakkulointitaipumus lievittyi iän myötä ja aikuisilla potilailla rakkuloiden muodostuminen liittyi selkeämmin ihon mekaaniseen rasitukseen, kuten luistinten tai epäsopivien jalkineiden käyttöön. Valtaosalla (n=11/15) lievää EBS:iä sairastavista potilaista ei esiintynyt iho-

oireiden vuodenaikavaihtelua. Keskivaikeaa EBS:iä sairastavilla potilailla (n=5) rakkulointia esiintyi kehon kärkiosien lisäksi myös vartalolla tai hiuspohjassa. Heillä kaikilla kesähelteet pahensivat iho-oireita. Rakkulat eivät primaaristi arpeutuneet kenelläkään EBS-potilaalla, mutta infektioiden myötä arpeutumista tapahtui satunnaisesti.

Miilioita todettiin kahdella potilaalla. Jalkapohjien tai kämmenten hyperkeratoosia ilmeni kahdella potilaalla, joista toinen sairasti EB:n lisäksi psoriaasia. Parantuneiden rakkula-alueiden hyperpigmentaatiota esiintyi kahdella potilaalla (Taulukko 4).

Taulukko 4. EBS-potilaiden oireet.

Luokka	N	Rakkulointi	Miiliat	Hyper-pigmentaatio	Palmoplantaari-hyperkeratoosi	Kynsi-muutokset	Suun limakalvo-oireet
Lievä	15	14	2	1	1	5	4
Keskivaikea	5	5	0	1	1	3	3
Yhteensä	20	19	2	2	2	8	7

3.1.2 Muut oireet

Kynsimuutoksia oli viidellä lievää EBS:iä sairastavalla potilaalla ja kolmella keskivaikeaa EBS:iä sairastavalla. Dystrofisia kynsimuutoksia oli neljällä potilaalla.

Suun limakalvoleesioita esiintyi seitsemällä EBS-potilaalla. Yhdellä lievää EBS:iä sairastavalla potilaalla suun limakalvon mainittiin olevan arpeutunut. Lievää EBS:iä sairastavista potilaista yhdellä oli kariesta ja kahdella potilaalla oli karieksen lisäksi hammaskiveä ja herkkää reikiintymistä.

3.1.3 Muut sairaudet

Atooppinen ekseema, astma, eläin- tai siitepölyallergia oli seitsemällä potilaalla. Tavallisimpia infektioita olivat välikorvatulehdukset (n=2), ylähengitystieinfektiot (n=2) sekä keuhkokuume (n=3). Yksi potilas oli sairastanut vastasyntyneenä yleistyneen HSV1-infektion ja yksi potilas keuhkotuberkuloosin, virusmeningiitin sekä munuaistulehduksen. Kahdella potilaalla oli lapsuudessa ollut syyliä tai molluskoita. Aknea todettiin kahdella potilaalla ja yksi potilas sairasti psoriaasia. Yhdellä potilaalla oli todettu kosketusallergia kenkäliimalle, valoherkkyys, urtikaria ja dermatografismus. Yhdellä tupakoivalla potilaalla todettiin kurkunpäänsyöpä, jonka hoidot aiheuttivat ruokatorven arpeutumista ja nielemisvaikeuksia. Kurkunpäänsyöpä uusiutui myöhemmin ja potilaalle kehittyi pernisiöosi anemia ja osteomalasia. Kallomurtuma oli kahdella EBS-potilaalla, toisella vain parin kuukauden ikäisenä. Lisäksi yksittäisillä potilailla oli verenpainetauti, hyperkolesterolemia, sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta, TIA-kohtaus, urtikaria, toistuva kynsisilsa, sappikivitauti, prostatan liikakasvu, silmänpainetauti, kaihi, aktiinikeratoosi, nivustyrä, napatyrä, vastasyntyneen lonkkaluksaatio tai anuksen fisteli. Yksi monisairas EBS-potilas sairasti vaikean depressiivisen psykoosin ja yksi potilas oli alkoholiriippuvainen.

3.1.4 Diagnostiikka

Kuudelta EBS-potilaalta oli otettu ihokoepala histopatologista tutkimusta varten. Heistä kahdella tulos yksiselitteisesti tuki EBS-diagnoosia. Ihokoepalan IF-tutkimusta ei ole tehty kenellekään aineiston EBS-potilaalle.

Ihokoepalan TEM-tutkimus oli tehty kuudelle potilaalle. Heistä kolmelta löytyi EBS:in viittaavia löydöksiä, kuten intraepidermaalinen rakkula. Kahdella potilaalla muutoksia näkyi myös ankkurifibrillien määrässä, mikä yleensä liittyy EB:n dystrofisiin muotoihin. Kolmelle potilaalle oli tehty sekä ihokoepalan histopatologinen että TEM-tutkimus. Heistä kahdella histopatologisessa näytteessä ei näkynyt rakkulasairauksiin viittaavia löydöksiä, ja TEM:ssa muutoksia havaittiin vain ankkurifibrillien määrässä, mikä yleensä liittyy EB:n dystrofisiin muotoihin. Yhdellä potilaalla sekä TEM- että histopatologista tutkimusta varten otettu ihokoepala oli liian huono tulkintaa varten.

Diagnoosi oli varmennettu geenitutkimuksin kahdessa suvussa (suvut 1 ja 4), joihin kuului yhteensä 10 potilasta. Mutaatiot ja sukujen 1 ja 4 kliiniset kuvat on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5. EBS-sukujen 1 ja 4 mutaatiot ja niihin liittyvät kliiniset kuvat.

Suku	Yksilömäärä	Mutaatio	Taudinkuva	Erityispiirteet
1	4	<i>KRT14</i> R134P (c.401G>C)	Lapsuudessa runsaasti rakkuloita. Aikuisiässä iho vähäoireinen.	Suun limakalvo- oireet.
4	6	<i>KRT5</i> pArg331His (c.992G>A)	Oireet alkaneet lapsuudessa tai nuoruudessa. Jalkaterät rakkuloivat jalkineisiin liittyen.	Kesä pahentaa oireita.

3.1.5 Hoito

Oireiltaan lievimmät potilaat eivät tarvinneet lainkaan EB:aan liittyvää säännöllistä hoitoa (n=9). Rakkuloiden puhkaisun, perusvoiteiden ja rasva- ja silikonitaitosten lisäksi käytettiin eniten metyleenisinipenslausta sekä fusidiinihappovoidetta tai muita antiseptivalmisteita säännöllisesti tai tarvittaessa ihotulehdusten ehkäisyyn ja hoitoon. Pienellä osalla (n=3/20) EBS-potilaista oli käytetty hoidossa kortisonivoiteita. Lisäksi kahdella potilaalla oli käytetty kortisonikuureja suun kautta. Yksittäisillä potilailla oli lisäksi kokeiltu mm. sinkkisulfaattikääreitä, valohoitoa, salisylylikaakao-manteliöljyä sekä kaliumpermangaattikylvetyksiä.

Apuvälineiden tarve oli EBS-potilaiden keskuudessa vähäistä. Yksittäiset potilaat käyttivät erilaisia pehmusteita ja erikoisvalmisteisia jalkineita.

3.1.6 Kuolleisuus

Yksi lievää EBS:iä sairastava potilas menehtyi alkoholin aiheuttamaan haimatulehdukseen 48-vuotiaana.

3.1.7 Periytyminen

Valtaosalla (n=19/20) EBS-potilailla oli tiedossa suvussa rakkulointitautia, joissain tapauksissa jopa viiden sukupolven ajalta. Vain yhdellä EBS-potilaalla, jolla oli lievä ja paikallinen ihon rakkulointitauti, sukuhistoria EB:n osalta oli negatiivinen.

3.1.8 Sosiaaliset näkökulmat

EBS-potilaiden koulutustausta, opiskeluala tai ammatti kävi ilmi 10 potilaan tiedoista. Näitä olivat paperityöntekijä, diplomi-insinööri, toimistovirkailija, sekatyömies, liiketalouden opiskelija, vaatetusompelija, maatalon emäntä, kauppa- ja liiketalouden merkonomi, vuorittaja ja autonkuljettaja. Sekatyömies oli tehnyt elämänsä aikana monenlaista työtä muuraamisesta maalaus- ja pinnoitustöihin. EBS:in vuoksi tapahtuneita ammatinvaihdoksia ei potilasasiakirjoista tullut esille, mutta ainakin kaksi miespotilasta oli aikoinaan vapautettu asepalveluksesta EB:n vuoksi. Kukaan EBS-potilaista ei ollut EB:n vuoksi sairaseläkkeellä.

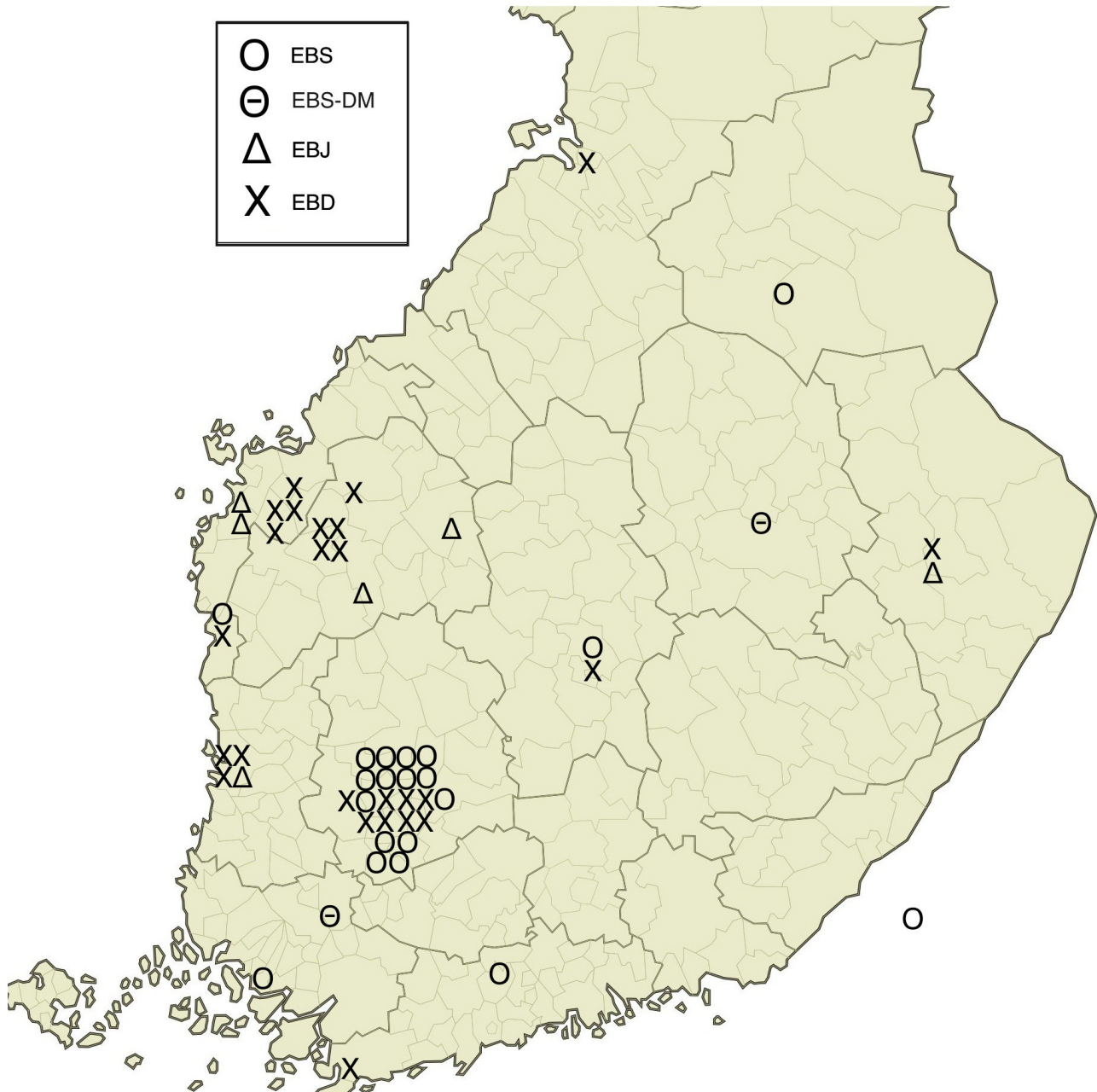
Kolme aineiston keskivaikeaksi luokiteltua EBS-potilasta sai yhteiskunnan sosiaalisia tukia (alle 16-vuotiaan hoitotuki tai korotettu vammaistuki) EB:aan liittyen (Taulukko 6). Yhdelle lapsipotilaille oli haettu erityislapsen hoitopaikkaa päivähoitoon siirryttäessä.

Taulukko 6. EB-potilaille myönnetty tukiluokat.

	Ei tukea	Perustuki-luokka	Korotettu tukiluokka	Ylin tukiluokka
EBS	17	2	1	0
EBS-DM	0	0	1	1
JEB	0	2	3	1
DEB	16	5	3	1
Yhteensä	33	9	8	3

3.1.9 Esiintyvyys

Kuvassa 3 on esitettyä kartalla koko aineiston potilaiden synnyin- tai asuinpaikat. 16 EBS-potilaan synnyinpaikka kävi ilmi potilasasiakirjoista, loput neljä potilasta on merkitty kartalle asuinpaikan mukaan. EBS-muodon ehdoton esiintymishuippu on Tampereen seudulla (n=14/20).



Kuva 3. EB-potilaiden synnyin- ja asuinpaikat.

3.2 EBS Dowling-Meara (EBS-DM)

3.2.1 Iho-oireet

Aineistosta löytyi 2 EBS-DM -potilasta. Heistä molemmilla oli todettavissa ihopuutokset vastasyntyneenä. Keskivaikeista oireista kärsivällä potilaalla EB-diagnoosi asetettiin nopeasti syntymän jälkeen ja vaikeammista oireista kärsivällä potilaalla diagnoosi oli asetettu alle 9 kk iässä.

Keskivaikeaa tautia sairastavalla EBS-DM -potilaalla syntymän jälkeiset ihopuutokset rajoittuivat kämmeniin ja jalkapohjiin. Vaikeaa tautia sairastava potilas syntyi sektiolla ja hänellä ihopuutokset olivat laajoja. Molemmat potilaat kärsivät myöhemmin vastasyntyneisyyskaudella vartalon ja raajojen laaja-alaisesta ihon rakkuloinnista. Vaikeammassa tapauksessa haavaumat infektoituivat herkästi. Kummankaan potilaan tiedoissa ei ollut mainintaa rakkuloiden esiintymisestä erityisesti ryhmittäin. Vaikeammista oireista kärsivän potilaan iho muuttui aikuisiällä kestävämmäksi, mutta rakkulointia esiintyi jatkuvasti. Lievemässä tapauksessa kesäaika provosoi rakkulointia iho-oireiden muuten rauhoituttua.

Vaikeampaa taudinkuvaa sairastavalla EBS-DM-potilaalle kehittyi sormien syndaktylia ja jalkapohjaan kehittyi kipeä hyperkeratoosi, joka provosoi rakkulointia. Miilioita tai hyperpigmentaatiota ei esiintynyt kummallakaan potilaalla.

3.2.2 Muut oireet

Molemmilla Dowling-Meara -potilailla laajat iho-oireet johtivat ensimmäisten elinkuukausien aikana painonlaskuun ja kasvun viivästymään. Vaikeammin oireileva potilas sairasti useita keuhkokuumeita ja verenmyrkytyksiä. Laajan kipulääkityksen vuoksi hänelle kehittyi lisäksi korjaantuva maksavaurio. Vaikea kiputilanne ja satunnainen suun limakalvon rakkulointi aiheuttivat hänelle syömisvaikeuksia, ja hankalan kasvun viivästymän vuoksi hänelle asetettiin gastrostooma.

Leikkausarpeen kehittyi myöhemmin pieni tyrä. Molempien EBS-DM-potilaiden kynnet olivat deformatuneita.

3.2.3 Muut sairaudet

Molemmat Dowling-Meara -potilaat olivat aineiston keräämisen aikaan nuoria, eikä heillä todettu muita sairauksia.

3.2.4 Diagnostiikka

EBS-DM -potilaiden diagnoosi perustui kliiniseen kuvaan eikä heiltä ole otettu ihokoepaloja tai tehty geenitutkimuksia.

3.2.5 Hoito

Molempien potilaiden ihon perushoitoon kuului perusrasvaukset, iholle tarkoitettut antisepti- ja antibioottivalmisteet sekä sinkkisulfaatti- tai keittosuolakompressit. Keskivaikeaa EBS-DM:aa sairastavan potilaan syntymänjälkeisiä ihopuutosalueita oli hoidettu keinoiholla. Hän tarvitsi nuoruusiässä erikoisvalmisteisia sisä- ja ulkokenkiä, ja maissitärkkelys oli hänen hoidossaan koettu hyödylliseksi. Vaikeampaa EBS-DM:aa sairastavan potilaan tapauksessa varpaiden väliin asetettiin rasvalappuja syndaktylian ehkäisemiseksi ja toimintakykyä pyrittiin ylläpitämään fysioterapian avulla. Hän käytti toisessa kädessään lepolastaa ihon arpeutumisesta aiheutuneen virheasennon hoitamiseksi ja lisäksi hänellä oli käytössään pyörillä varustettu erikoistuoli, rollaattori ja vesisänky.

3.2.6 Kuolleisuus

Tietojen keräämisen aikaan molemmat EBS-DM-potilaat olivat elossa.

3.2.7 Periytyminen

Keskivaikeaa EBS-DM:aa sairastavan potilaan isän suvussa on esiintynyt kynsimuutoksia ja EB:na pidettyä, melko lievää rakkulointitaipumusta. Vaikeammasta oireistosta kärsivän potilaan vanhemmat ja vanhempi sisarus ovat terveitä, eikä suvussa ole tiedossa ihon rakkulasairauksia.

3.2.8 Sosiaaliset näkökulmat

Molemmille potilaille oli myönnetty alle 16-vuotiaan vammaistuen korkein luokka. Lisäksi keskivaikeaksi luokitellulle potilaalle oli myönnetty maksusitoumus sopivien kenkien hankkimiseen ja vaikeaa EBS-DM:aa sairastava sai osakorvauksen asunnon vaatimiin laajoihin korjaustöihin.

3.2.9 Esiintyvyys

Potilaat olivat syntyneet Pohjois-Savossa ja Varsinais-Suomessa (Kuva 3).

3.3 Junktionaalinen epidermolysis bullosa (JEB)

3.3.1 Iho-oireet

Aineistossa oli 6 JEB-potilasta, joiden taudinkuva oli keskivaikea (n=1) tai vaikea (n=5). Kaikilla potilailla oireet alkoivat vastasyntyneenä tai pian syntymän jälkeen ihon rakkulointina ja ihopuutoksina. Aikaviive oireiden alkamisen ja diagnoosin asettamisen välillä oli keskimäärin 1-6 vuorokautta (n=3). Kolmen potilaan kohdalla aikaviive ei ollut selvitettävissä.

Myöhemmin JEB-potilaiden iho-oireet keskittyivät erityisesti raajoihin, kasvoihin ja hankausalueille. Osalla potilaista (n=2/6) rakkulointia esiintyi säännöllisesti myös vartalon alueella. Kahdella JEB-potilaalla hiuspohjan oireet olivat erityisen hankalia. Kahdella JEB-potilaalla oireet iän myötä jonkin verran lieventyivät tai muuttuivat paikallisemmiksi. Kesähelteet pahensivat neljän potilaan iho-oireita. Yhden potilaan sormet olivat sylilapsena taipuvaisia kasvamaan yhteen, mutta varsinaista syndaktyliaa ei kuitenkaan kehittynyt. Kunkin JEB-potilaan iho-oireet on esitetty tarkemmin taulukossa 7.

Taulukko 7. JEB-potilaiden oireet. V=Vaikea, K=Keskivaikea

Potilas	Vaikeusaste	Krooniset haavaumat	Miliat	Hyperpigmentaatio	Infektioherkkyys	Vuodenaikavaihtelu	Alopesia	Kynsi-muutokset	Kiillehäiriöt
23	V	+	-	+	+	+	+	+	+
24	K	-	+	-	-	-	-	+	+
25	V	-	-	-	-	-	+	NA	+
26	V	+	+	+	+	+	+	+	+
27	V	-	-	-	-	+	-	+	+
28	V	+	-	-	+	+	+	+	+

3.3.2 Muut oireet

Kynnet olivat epämuodostuneita tai puuttuivat kokonaan 5/6:sta JEB-potilaasta. Yhden potilaan kynsioireista ei ollut merkintöjä. Kynsideformiteetit muodostuivat varpasiin varhaisemmin ja olivat vaikeampia kuin sormien kynsissä. Selviä alopesia-alueita oli neljällä potilaalla ja yhden potilaan hiukset olivat harventuneet. Heistä kahdella potilaalla myös ripsien tai muun karvoituksen kasvu oli tavallista vähäisempää. Aineiston ainoalla miespotilaalla JEB ei vaikuttanut merkittävästi hiusten kasvuun.

Suun limakalvon rakkulointia esiintyi spontaanisti tai karkean ruoan syömisen jälkeen viidellä potilaalla. Heistä yhdellä potilaalla suun ja nielun rakkulointi aiheutti nielemisvaikeuksia. Hampaiden kiilleaurioita ja kariesta oli kaikilla kuudella potilaalla. Kolmella potilaalla hampaat olivat lisäksi hypoplastiset tai niiden muoto oli muutoin poikkeava. Neljä potilasta kärsi ummetuksesta. Peräaukon seudussa rakkuloita oli kolmella potilaalla. Vaginan limakalvon rakkulointia kuvattiin yhdellä JEB-potilaalla.

3.3.3 Muut sairaudet

Kaksi JEB-potilasta oli lapsuudessa sairastanut toistuvia välikorvatulehduksia ja nielurisatulehduksia. Yhdellä potilaalla oli lapsuudessa syyliä. Epäselvää kuumeilua ja ajoittaista verivirtsaisuutta esiintyi yhdellä potilaalla. Yhdellä potilaalla luuston tiheys oli alentunut ja häneltä oli aikaisemmin hoidettu nilkkamurtuma. Kyseisen potilaan lihaskunto oli huono ja nivelten liikelaajuudet olivat rajoittuneet. Lisäksi yksi potilas sairasti verenpainetautia.

3.3.4 Diagnostiikka

Neljälle JEB-potilaalle oli tehty ihokoepalan histopatologinen tutkimus, joka heillä kaikilla tuki JEB-diagnoosia. Ihokoepalan IF-tutkimus tehtiin kolmelle potilaalle, joista kahdella oli nähtävissä JEB:aan viittaavia löydöksiä.

Ihokoepalan TEM-tutkimus oli tehty viidelle potilaalle. Yksi näytteistä oli laadultaan liian huono diagnostiseen tulkintaan, mutta loput TEM-tutkimukset tukivat JEB-diagnoosia rakkulan tason ja hemidesmosomien ulkonäön perusteella.

Geenitutkimus oli tehty neljälle JEB-potilaalle (Taulukko 8). Heillä kaikilla oli mutaatio *Col17A1*-geenissä, joka oli yhdellä potilaista homotsygoottinen ja kolmella potilaalla yhdistelmäheterotsygoottinen.

Taulukko 8. JEB-potilaiden (n=6) mutaatiot. Äidiltä peritty alleeli on esitetty ensin.

Potilas	Suku	Sukupuoli	Vaikeus-aste	Mutaatio geenissä <i>Col17A1</i>
23	5	Nainen	Vaikea	2944del5/Q1023X
24	5	Nainen	Keskivaikea	2944del5/Q1023X
25		Nainen	Vaikea	NA
26		Nainen	Vaikea	2944del5/2944del5
28		Mies	Vaikea	NA
29		Nainen	Vaikea	c1834G>A/c.3800dupC

3.3.5 Hoito

JEB-potilaiden ihon perushoitoon kuuluivat perusvoiteet, pesut sekä erilaiset sidokset ja taitokset. Antibioottivoiteita käytti potilaista 2/3 (n=4) ja metyleenisinipenslauksia 1/3 (n=2). Yksittäiset potilaat käyttivät lisäksi hydrokortisonivoidetta, antihistamiinivalmistetta, salisyyliivoidetta, ureapropyleeniglykolia ja kortisonikuureja suun kautta. Yhdeltä potilaalta oli jouduttu kirurgisesti poistamaan kroonisia haavaumia ja käyttämään niiden hoidossa ihosiirteitä. Ummetuksen

ruokavaliohoito oli ohjeistettu kahdelle potilaalle, joista toinen käytti pahimmissa ummetusvaiheissa lisäksi suolistoa stimuloivaa valmistetta.

Alopesiapotilaista 3/4:stä käytti peruukkia. Muita JEB-potilaiden käyttämiä apuvälineitä olivat vesisänky (n=2) ja tuki- tai geelipohjalliset (n=2). Kaksi potilaista ei käyttänyt säännöllisesti mitään apuvälineitä. Heistä toisella oli käytettävissään henkilökohtainen kouluavustaja ensimmäisten kouluvuosin ajan ja toinen potilaista koki yksilöllisen allasterapian hyödylliseksi.

3.3.6 Kuolleisuus

Tietojen keräämisen aikaan kaikki JEB-potilaat olivat elossa.

3.3.7 Periytyminen

Kaikkien JEB-potilaiden vanhemmat olivat terveitä ja suurimman osan (n=5/6) sukuhistoriassa ei ollut tiedossa minkäänlaista rakkulointitautia. Potilaille oli sekä terveitä että JEB:aan sairastuneita sisarusia. Kahden potilaan sisarusista yhteensä kolme oli menehtynyt lapsena JEB:n komplikaatioihin. Vain yhdellä JEB-potilaista on omia lapsia, jotka olivat syntyneet sektiolla ja ovat EB:n suhteen terveitä.

3.3.8 Sosiaaliset näkökulmat

Opiskeluala tai ammatti selvisi kahden vaikeaa JEB:aa sairastavan potilaan asiakirjoista. Toinen potilaista oli tehnyt toimistotyötä, mutta ollut elämänsä aikana myös työttömänä. Toinen potilaista oli opiskellut merkonomiksi ja ompelijaksi, ja hän oli parhaillaan kouluttautumassa sihteeriksi.

Kaikki JEB-potilaat saivat katkeamatta oman ikäryhmänsä mukaista Kelan vammaistukea, suurin osa (n=4/6) korotettuna (Taulukko 6). Yhdelle potilaista oli myönnetty korkein tukiluokka ja jatkuvasti matalinta tukea sai yksi potilas. Lisäksi potilaille oli myönnetty maksusitoumuksia peruukkeihin ja yhdelle oli myönnetty nuorten kuntoutusrahaa.

3.3.9 Esiintyvyys

JEB-potilaista 4/6 oli syntynyt Etelä-Pohjanmaalta (Kuva 3). Ainoan itäisessä Suomessa asuvan potilaan vanhemmat ovat kotoisin Viipurin seudulta.

3.4 Dystrofinen epidermolysis bullosa (DEB)

3.4.1 Iho-oireet

DEB-potilaita oli aineistossa yhteensä 25, joista 17 sairasti lievää, 5 keskivaikeaa ja 3 vaikeaa DEB:aa. Heistä suurimmalla osalla (n=18/25) EB alkoi ihon rakkuloinnilla tai ihopuutoksina heti syntymän jälkeen tai viimeistään vuoden ikään mennessä. Aikaviive oireiden alkamisen ja diagnoosin asettamisen välillä selvisi 17 potilaan asiakirjoista ja vaihteli keskimäärin yhden kuukauden ja yhdeksän vuoden välillä. Lisäksi kolmella potilaalla viive oli keskimääräistä pidempi: 25, 26 ja 33 vuotta. Rakkulointi painottui erityisesti kehon kärkiosiin, sääriin, polviin ja kyynärpäihin. Osalla suvuista oli omia tyypillisiä rakkula-alueita, kuten suvulla 7 korvalebdet ja -käytävät. Taulukossa 11 on esitetty DEB-sukujen kliinisen kuvan erityispiirteitä.

Ihon arpeutumista esiintyi 13 potilaalla ja miilioita 15 potilaalla (Taulukko 9). Rakkula-alueiden hyperpigmentoitumista ei esiintynyt ja ihoinfektioherkkiä potilaita oli kaksi. Hikoilu pahensi iho-oireita tai aiheutti ihon kutinaa seitsemällä potilaalla. Kahdella potilaalla jalkaterien lisääntynyt rakkulointi liittyi erityisesti kesäkenkien käyttöön. Kesä ja auringonvalo helpottivat kahden potilaan iho-oireita.

Taulukko 9. DEB-potilaiden oireet.

Luokka	N	Rakkulointi	Arvet	Miiliat	Kynsi- muutokset	Syndaktylia	Levyepiteeli- karsinooma
Lievä	17	17	6	10	12	0	0
Keskivaikea	5	5	4	3	5	0	0
Vaikea	3	3	3	1	3	2	3
Yhteensä	25	25	13	14	20	2	3

3.4.2 Muut oireet

DEB-potilailla oli runsaasti kynsimuutoksia: vain viidellä lievää tautimuotoa sairastavalla ei ollut lainkaan kynsien deformiteetteja (Taulukko 9). Tyypillisesti varpaiden kynnet deformatuivat aikaisemmin ja vaikeammin kuin sormenkynnet. Hiuspohjan oireita oli yhdellä DEB-potilaalla.

Suun limakalvon oireita oli 10 DEB-potilaalla. Suun limakalvo rakkuloi tyypillisesti mekaanisen rasituksen, kuten karkean ruuan tai hampaidenharjauksen seurauksena. Kahdella vaikeaa muotoa sairastavalla potilaalla suuoireet johtivat kielen jäykistymiseen, ruokatorven arpeutumiseen ja lopulta nielemisen vaikeutumiseen. Samoilla potilailla oli oireita ja kaventumia virtsaputken tai vaginan limakalvoilla. Kahdella keskivaikeaa muotoa sairastavalla potilaalla oli peräaukon seudun fissuuroita ja yhdellä lievää muotoa sairastavalla potilaalla peräsuolen haavaumia. Seitsemän potilasta kärsi ummetuksesta. Kahdeksalla potilaalla oli hampaisiin liittyviä oireita, yleisimpinä (n=7/8) hampaiden tavallista herkempi reikiintyminen ja kariksen muodostuminen. Lisäksi yhdellä potilaalla oli havaittavissa merkkejä hammaskiilteen kehityshäiriöstä.

Levyepiteelikarsinoomia esiintyi kaikilla vaikeaa tautimuotoa sairastavilla DEB-potilailla (n=3). Yhdellä heistä oli erityisen hankala taipumus kehittää levyepiteelikarsinoomia kroonisten haavojen reunoille. Syndaktyliaa esiintyi kahdella vaikeaa DEB:aa sairastavalla potilaalla, toisella sormiin ja toisella varpaisiin painottuen. Vaikeaa muotoa sairastavien DEB-potilaiden kliininen kuva on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10. Vaikeaa dystrofista epidermolysis bullosaa (n=3) sairastavien potilaiden oirekuvat.

Potilas	Alkamisikä	Iho-oireet	Limakalvo-oireet	Kynnet	Syndaktylia	Karsinoma
51	Syntymä	Kämmenet, polvet, korvalehdet	Ei oireita	Ei kynsiä	Sormet ja varpaat	Kantapään okasolusyöpä
52	Syntymä	Vartalo, raajat	Suu, ruokatorvi, virtsaputki, häpyhuulet	Ei kynsiä	Varpaat	Kroonisiin haavaumiin toistuvasti levyepiteelikarsinoma
53	Lapsuus	Lapsuudessa ihon rakkulointi	Suu, ruokatorvi	Deformiset	Ei syndaktyliaa	Suun levyepiteelikarsinoma

3.4.3 Muut sairaudet

DEB-potilailla oli EB:n ohella runsaasti muita sairauksia. Muita potilaiden ihosairauksia olivat akne (n=2), silsa (n=2), ruusu (n=2), tali-ihottuma (n=1), punajäkälä (n=1) ja savipuoli (n=1). Suun sammu oli todettu kahdella potilaalla. Astmaa sairasti kaksi DEB-potilasta, laskimovajaatoimintaa kaksi potilasta ja aikuistyyppin diabetesta yksi potilas. Yhdellä potilaalla oli perinnöllinen, leikkauksella korjattu mitraaliprolapsi. Yksittäiset potilaat olivat sairastaneet vesirokon, otiitin, sinuiitin, herpeskeratiitin, kiveksen kiertymän ja kaularangan välilevypullistuman. Masennuksesta tai ahdistuneisuushäiriöstä kärsi yhteensä kolme potilasta. Lisäksi yksi potilas kärsi unettomuudesta sekä pakko- ja harhaluuloisuushäiriöstä. Kaksi DEB-potilasta sairastui lymfoomaan. Yksi vaikeaa DEB:aa sairastava potilas oli sairastanut alaraajatromboosin, kaksi keuhkoemboliaa ja kaksi keuhkokuumetta, ja hänellä oli lisäksi kilpirauhasen vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta (IgA-nefriitti) ja hormonaalisia häiriöitä.

3.4.4 Diagnostiikka

Seitsemälle DEB-potilaalle oli tehty ihokoepalan histopatologinen tutkimus. Kolmessa näytteessä havaittiin selkeästi DEB:aan viittaavia löydöksiä. Kahdelle potilaalle oli tehty ihokoepalan IF-tutkimus. Toinen näytteistä ei ollut tulkittavissa ja toisen potilaan kohdalla tutkimustulos tuki DEB-diagnoosia.

Ihokoepalan TEM-tutkimus oli tehty 12 potilaalle. Suurimmassa osassa (n=9/12) TEM-näytteistä oli havaittavissa tyypilliset DEB:aan viittaavat löydökset: ihon ankkurifibrillien vähäinen määrä tai niiden muuntunut rakenne.

Geenitutkimus tehtiin viidelle potilaalle neljästä suvusta sekä yhdelle yksittäiselle potilaalle (Taulukko 11). Kaikki löydetty mutaatiot olivat vallitsevasti periytyviä ja sijaittivat kollageeni VII:ää tuottavassa geenissä *Col7A1*.

Taulukko 11. DEB-sukujen *Col7A1*-mutaatiot ja kliiniset erityispiirteet.

Suvun no	Potilaiden lukumäärä	Geenitutkimus	Erityispiirteet
6	3	NA	Ei arpeutumista
7	6	G2614R	Korvalehtien ja -käytävien rakkulointi, miiliamuodostus
8	3	G2626V	Hyvin lievät iho-oireet, miiliamuodostus
9	3	NA	Hyvin lievät iho-oireet, ei kynsi-muutoksia, ei arpeutumista
10	2	G2614V	Mekaaninen rasitus
11	2	G2043R	Ei erityistä
Potilas no 48	1	G2043R	De novo -mutaatio

3.4.5 Hoito

Rakkuloiden puhkaisun ja perusrasvauksen lisäksi useat DEB-potilaat (n=11/25) käyttivät ihon hoidossa antibioottivoiteita ja muita paikallisia antiseptivalmisteita. Potilaiden käytössä olleet kortisonivoiteet (n=7/25) vaihtelivat vahvuudeltaan hydrokortisonista luokan IV kortisonivoiteisiin. Muita yleisemmin käytettyjä hoitomuotoja olivat sinkkisukat (n=4), ummetuslääkitys (n=4), antihistamiinit (n=2) sekä SUP- ja UVB-valohoito (n=2).

Kahden vaikeaa DEB:aa sairastavan potilaan ruokatorviahtaumia hoidettiin toistuvasti dilataatio- eli laajennushoidoin. Toiselle heistä tehtiin lisäksi yksittäinen ureterdilataatio ja toisella vulvakiinnikkeiden irrottelu johti virtsa- ja ulosteinkontinenssin ilmaantumiseen.

Apuvälineiden käyttö oli DEB-potilaiden keskuudessa vähäistä. Yksittäiset potilaat käyttivät

tarvittaessa suojakäsineitä, pehmusteita urheilupelien aikana sekä geeli-istuintyynyä. Kahdella potilaalla oli käytössä vesisänky yöllisen mekaanisen hankauksen ehkäisemiseksi.

3.4.6 Kuolleisuus

Potilas 52 menehtyi levinneeseen ihon levyepiteelikarsinoomaan 37-vuotiaana. Suun levyepiteelikarsinoomaa sairastava potilas 53 menehtyi 58-vuotiaana ilmeisesti suun alueen syövän residiiviin. Lisäksi yksi lievää DEB:aa sairastava potilas menehtyi 47-vuotiaana EB:aan liittymättömästä syystä.

3.4.7 Periytyminen

Suurimmalla osalla DEB-potilaista (n=21/25) oli lähisuvussa vähintään yksi DEB:aa sairastava henkilö. Lievä tai keskivaikea DEB oli tyypillisesti (n=19/22) diagnosoitu vähintään kahdessa sukupolvessa, ja rakkulointitauti oli tiedossa enimmillään jopa seitsemän sukupolven ajalta. Yksittäisissä tapauksissa (n=2) suvussa oli tiedossa vain yksi DEB-tyyppisesti oireileva henkilö. Lisäksi yhden lievää DEB:aa sairastavan potilaan sukuanamneesi oli EB:n suhteen negatiivinen. Vaikeaa tautimuotoa sairastavista potilaista (n=3) kahdella lähisukulaiset olivat oireettomia ja yhden potilaan suvusta ei ollut tietoa.

3.4.8 Sosiaaliset näkökulmat

16/25 DEB-potilaan sairaskertomuksista selvisi opiskeluala tai ammatti, joita olivat englanninkielen opiskelija, meijeristi, ompelukonemekaanikko, yhteisöpedagogi, kokki, kuorma-autonkuljettaja, kauppaedustaja, kiinteistöhuollon työntekijä, rakennusmies, TV-toimittaja, vero- ja verotoimistovirkailija, merkonomi, yksityisyrittäjä, siivooja, ammattikorkeakoulun opettaja ja luokanopettaja. Yksittäisten potilaiden työnkuvaa oli kevennetty erilaisin työjärjestelyin, kuten meijeristin siirtyminen toimisto- ja päätetyöhön. Yksi potilas oli jäänyt DEB:n vuoksi työkyvyttömyyseläkkeelle siivoojan työstä.

Lievää DEB:aa sairastavista potilaista 2/17 sai perusvammainen tuki ja yksi korotettua alle 16-vuotiaan vammaistukea. Keskivaikeaa DEB:aa sairastavista potilaista (n=5) kaksi sai perusvammainen tuki ja yksi korotettua vammaistukea. Vaikeaa DEB:aa sairastavista potilaista (n=3) yksi sai eri suuruista vammais- ja hoitotukia läpi elämänsä. Toinen potilas sai eläkkeensaajan perustason hoitotukea. Kolmannen potilaan saamista sosiaalisista tuista ei ole tietoa. Sopeutumisvalmennus- ja kuntoutuskurssille oli osallistunut vain yksi lievää DEB:aa sairastava potilas. Tiedossa olevien myönnettyjen tukien luokat EB-alatyypeittäin on esitetty taulukossa 6.

3.4.9 Esiintyvyys

Kymmenen DEB-potilaan syntymäpaikkakunta kävi ilmi potilastiedoista. Loput potilaat (n=15) on merkitty karttaan (Kuva 3) heidän nykyisen kotipaikkakuntansa mukaisesti. DEB-potilaat jakautuivat varsin tasaisesti pääasiassa Seinäjoen (n=9/25) ja Tampereen (n=8/25) seudulle. 2/3 vaikeaa EB:aa sairastavista potilaista olivat syntyneet muualla kuin Seinäjoen ja Tampereen seuduilla.

4 POHDINTA

Suomessa on arvioitu olevan noin 200 EB-potilasta, joten tutkimuksen aineisto (n=53) antaa kattavan kuvan taudin oireistosta ja diagnostisista tutkimuksista. Aineistossa eniten oli DEB:aa sairastavia potilaita vaikka kirjallisuuden perusteella EBS onkin yleisempi. Tämä voi johtua EBS:in alidiagnostiikasta ja siitä, että lieväoireisia potilaita ei lähetetä yliopistolliseen sairaalaan hoitoon. Harvinaista Kindlerin syndroomaa ei aineistossa esiintynyt.

Potilaiden taudinkuva jaoteltiin lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan sairaskertomuksista syntyneen yleiskuvan perusteella. Retrospektiivisessä tutkimuksessa iho-oireiden helpottuminen ajan kuluessa saattaa vääristää tätä jaottelua. Ilmiö on havaittavissa esimerkiksi EBS-suvussa 1, jossa lasten oireet saattoivat olla konttausiässä hyvin vaikeita saman suvun aikuisten potilaiden ollessa lähes

oireettomia. Yksittäisten potilaiden kohdalla samanaikaiset muut ihosairaudet tai hoidot kuten psoriaasis tai suun alueen sädehoito, saattavat vaikeuttaa EB-oireiden arviointia, diagnostiikkaa ja vaikeusasteen määrittelyä. Myös hampaiden oireisiin liittyy runsaasti häiritseviä tekijöitä ja kaikki oireet eivät välttämättä liity EB:aan.

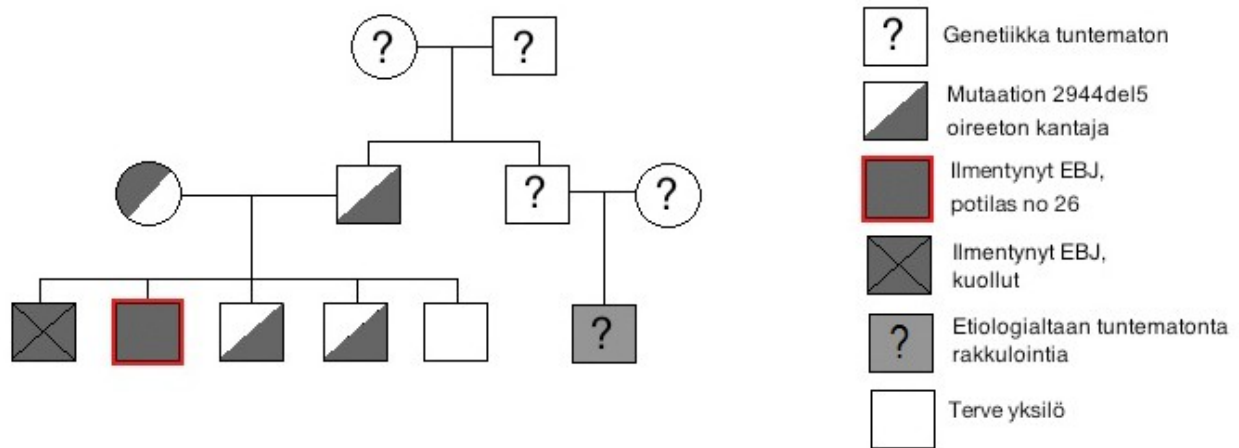
Aineiston potilailla oli pääosin kullekin EB:n alamuodolle tyypillisiä oireita ja piirteitä. EBS-potilaiden oireet olivat lieviä ja keskittyivät pääasiassa kehon kärkeisiin. EBS-DM potilaiden sairauden alkuvaiheet olivat vaikeita ja iho-oireet olivat myöhemminkin muita EBS-potilaita vaikeampia. JEB-potilailla tyypillisiä liitännäislöydöksiä olivat alopesia ja hampaiden kiillehäiriöt. DEB-potilaiden oirekuva hallitsivat iho-oireiden ohella kynsimuutokset. Lisäksi vaikeaa, resessiivistä DEB:aa sairastavien potilaiden oirekuva leimasi syndaktylia ja levyepiteeli-karsinoomien kehittyminen.

Tässä aineistossa viive oireiden alusta diagnoosin asettamiseen vaihteli suuresti (1vrk–42 vuotta). Viiveeseen vaikuttavat oireiden vaikeusaste ja diagnostisten tutkimusten saatavuus. Aineisto on kerätty pitkältä aikaväliltä ja diagnosointimenetelmien kehittyminen on tapahtunut aineiston loppupuolella. Potilaiden muuttoliikkeeseen liittyvät tiedonkulun vaikeudet tai puutteelliset asiakirjamerkinnot saattoivat vaikeuttaa tai pahimmillaan vääristää oireiden alkamisajankohdan tai diagnoosin asettamisajankohdan määrittämistä.

EBS-potilaiden kohdalla ei-molekulaarisista tutkimuksista käytetyimmät olivat ihokoepalan histopatologinen ja TEM-tutkimus. JEB-potilaille oli tehty runsaasti diagnostisia tutkimuksia. Kahdelle JEB-potilaalle oli tehty kaikki käytettävissä olevat tutkimukset. Toisaalta yhdelle JEB-potilaalle ei ole tehty yhtään diagnostista tutkimusta. DEB-potilailla käytetyin tutkimus oli TEM-tutkimus (n=12/25). Käytetyimmissä diagnosointimenetelmissä heijastuu EB:n diagnostisten menetelmien kehittyminen ja kullakin aikakaudella saatavilla olevat tutkimusmenetelmät. Aineiston alkuvaiheessa TEM-tutkimusta tehtiin Suomessa aktiivisesti kun taas nykyisin sen saatavuus on rajoittunut ja ollaan siirrytty geenitutkimusten käyttöön. Pääosin EB-potilaille tehtyjen tutkimusten tulokset olivat linjassa kliinisen kuvan ja sukuhistorian perusteella tehdyn diagnoosin kanssa. Joskus EB-alaluokan määrittely ei-molekulaaristen tutkimusten avulla on vaikeaa, kuten aineiston EBS-sukuun 2 kuuluvan kolmen lieväoireisen potilaan kohdalla. Heistä kahdella ihokoepalan histopatologisessa tutkimuksessa ei näkynyt mitään rakkulasairauteen viittaavaa ja yhdellä ei-molekulaarisia tutkimuksia varten otettu ihokoepala oli liian pinnallinen diagnostiikassa hyödynnettäväksi. Ihokoepalan TEM-tutkimuksessa heistä kahdella näkyi tonofilamentti- sekä

ankkurifibrillipuutoksia. Ei-molekulaariset tutkimukset siis poissulkivat heidän tapauksessaan EB:n junktionaalisen muodon, mutta eivät tehneet eroa EBS:in ja DEB:n välillä. Geenitutkimuksia heille ei ole tehty. Ennen diagnostisia tutkimuksia yhden EBS-potilaan epäiltiin ihon rakkuloinnin herpetiformisen mallin ja parantuneiden rakkula-alueiden kirjavan pigmentaation vuoksi olevan EBS-DM -potilas lievästä taudinkuvasta huolimatta. TEM-tutkimus kuitenkin poissulki EBS-DM:n mahdollisuuden. Kahta paikallisoireista DEB-potilasta pidettiin EBS-potilaina, mutta heistä toisella ihokoepalan TEM-tutkimus tarkensi diagnoosin DEB:ksi ja myöhemmin myös DNA-analyysi varmensi diagnoosin. Toisen potilaan kohdalla EBS-diagnoosia alettiin epäillä arpimuodostuksen vuoksi ja noin 20-vuotiaana otettu TEM-tutkimus vaihtoikin diagnoosin DEB:ksi. Niiden aineiston potilaiden kohdalla, joille ei ole tehty mitään käytettävissä olevissa diagnostisista tutkimuksista (mm. EBS-DM-potilaat), on olemassa virheellisen kliinisen diagnoosin mahdollisuus.

Kullekin potilaalle oli tehty vain yksi geenitesti eikä yhdenkään potilaan EB-luokitus muuttunut geenitestin tuloksen myötä. Kahden tutkitun EBS-suvun (Taulukko 5) mutaatiot olivat geeneissä *KRT5* ja *KRT14* ja ne olivat aminohappoa vaihtavia. DNA-analyysin avulla tutkituista neljästä JEB-potilaista kolme potilaista oli yhdistelmäheterotsygoottisia kahden *Coll7A1*-mutaation suhteen ja yksi potilas homotsygoottinen (2944del5/2944del5) (Taulukko 8). Tämän potilaan (numero 26) vanhemmat ovat kotoisin samalta seudulta Etelä-Pohjanmaalta. Lisäksi sama mutaatio esiintyy toisessa JEB-perheessä (suku 5) Pohjanmaalla syntyneillä sisarilla yhdistelmähetero-tsygoottisena (2944del5/Q1023X). Potilaan 26 sukupuu on esitetty kuvassa 4. Perheen viidestä lapsesta kaksi perikyseisen resessiivisen JEB-mutaation molemmilta vanhemmiltaan ja sairastui kliiniseen tautiin. Toinen sairastuneista lapsista menehtyi pian syntymän jälkeen vaikean rakkuloinnin aiheuttamiin komplikaatioihin. Kaksi lapsista on mutaation 2944del5 oireettomia kantajia ja yksi lapsi on perinyt molemmilta vanhemmiltaan ei-mutatoituneen *Coll7A1*-alleelin. Myös potilaan serkulla on syntymästään lähtien esiintynyt etiologialtaan tuntematonta ihon rakkulointia. Tutkimuksen JEB-potilaiden keskittyminen Länsi-Suomeen ja mutaation 2944del5 toistuminen aineistossa kahdessa eri perheessä saattaa kertoa kyseisen peittyvästi periytyvän mutaation korkeammasta esiintyvyydestä Pohjanmaan väestössä verrattuna muuhun Suomeen. Mutaatiota 2944del5 ei ole kuvattu kansainvälisessä Human Gene Mutation Databasessa (HGMD®). Edellä mainitut seikat voisivat viitata siihen, että kyseessä on ns. *Coll7A1*-founder- eli perustajamutaatio, mikä voisi viitata foundermutaatioon suomalaisessa väestössä. Foundermutaatioita on kuvattu suomalaisessa väestössä useissa resessiivisesti periytyvissä taudeissa (64,65,66).



Kuva 4. *Col17A7* -geenin mutaation 2944del5 esiintyminen potilaan nro 26 suvussa.

DEB-potilaiden geenitutkimuksissa löydetty *Col7A1*-geenin mutaatiot olivat vallitsevasti periytyviä. Yhden lievää tautimuotoa sairastavan potilaan (potilas 48, mutaatio G2043R) suvussa kenelläkään muulla ei esiintynyt EB:n oireita, mikä saattaa viitata de novo -mutaatioon. Sama mutaatio (G2043R) löytyi suvusta 11, johon kuuluu 2 potilasta (Taulukko 11). Kyseinen mutaatio on maailmanlaajuisesti DDEB:n yleisin aiheuttajamutaatio ja se tunnetaan sekä periytyvän DDEB:n aiheuttajana että sporadisissa tapauksissa de novo -mutaationa (67).

Ei-molekulaariset tutkimukset vaativat onnistuneen ihokoepalan oton. Näytteissä näkyviä muutoksia on yksittäisissä tapauksissa mahdoton tulkita yksiselitteisesti. Alkuvaiheen genetiikan tutkimukset nopeuttavat EB-alatyypin määrittämistä ja helpottavat täsmällisen tiedon ja perinnöllisyysneuvonnan antamista potilaille. Tähän asti geenitutkimusten käyttöä on rajoittanut niiden huono saatavuus ja korkea hinta. Jatkossa geenitestien kehittyminen (eksonisekvensointi ja EB-paneelitutkimus) ja geenitestien halpeneminen helpottavat niiden käyttöä. Jo nyt geenitestit ovat EB:n diagnostiikassa ensisijaisia menetelmiä. Geenitutkimusten lisääntyvä käyttö tulee tulevaisuudessa avartamaan EB:n genetiikkaan ja ilmentymiseen liittyviä yksityiskohtia.

Perusrasvausten ja erilaisten sidetaitosten lisäksi antibioottivoiteiden ja muiden antibakteeristen paikallisvalmisteiden käyttö oli yleistä kaikissa EB-luokissa. Lisäksi liitännäisoireiden hoito, kuten ruokatorvidilataatiot, sekä erilaiset apuvälineet kuten alopesiapotilailla peruukit olivat tärkeä osa EB-potilaiden hoitoa. Yhteiskunnan sosiaalisia tukia sai hieman yli kolmasosa EB-potilaista (Taulukko 6). Kahta lievää DEB:aa sairastavaa potilasta lukuun ottamatta kaikki tukia saavat potilaat kärsivät vähintään keskivaikeista oireista.

Sairaskertomuksista sai kattavan kuvan PSHP:n alueen EB-potilaiden fyysisistä oireista. Mitään yksittäistä liitännäissairautta, jonka esiintyvyys olisi EB-potilailla tavanomaista korkeampi, ei tullut esille vaan potilailla esiintyi samoja sairauksia kuin väestössä yleensäkin. Henkinen hyvinvointi ja EB:n vaikutus esimerkiksi ammatinvalintaan tai potilaiden sosiaaliseen elämään ei tule yhtä selkeästi esille potilasasiakirjojen välityksellä. Myös EB-potilaiden elämänlaatua on vaikea arvioida, koska sitä ei ole systemaattisesti mitattu. Pääsääntöisesti ainakin lievempää EB:aa sairastavat potilaat kuitenkin pärjäsivät arjessa hyvin ja laajamittaisempia yhteiskunnan tukitoimia tarvitsivat vain yksittäiset vaikeaa ja komplikaatioihin johtanutta EB:aa sairastavat potilaat. EB-potilaat ovat hyvin järjestäytyneet potilasryhmä ja tarjolla on vertaistukea ja edunvalvontaa mm. valtakunnallisen Iholiitto ry:n, Suomen EB-yhdistyksen ja kansainvälisen DEBRA:n (The Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America) kautta.

Pirkanmaan sairaanhoitopiiri kattaa noin viidenneksen Suomen väestöstä, joten tutkimuksella saatiin varsin kattavasti tietoa suomalaisista EB-potilaista. Tämä tutkimus voisi toimia pohjana valtakunnallisen aineiston keräämiselle. Geenitutkimusten käyttö EB:n ensilinjan diagnostiikassa on lisääntymässä, joten tulevaisuudessa tietoa Suomen EB-potilaiden mutaatioista on käytettävissä enemmän. Olisi tärkeää valtakunnallisesti selvittää onko olemassa ns. suomalaisia EB:n founder-mutaatioita. Tietoa voitaisiin hyödyntää suunniteltaessa EB:n geenitutkimuksia suomalaisille potilaille. Myös EB-potilaiden ammatinvalintaan, sosiaaliseen elämään, sosiaalisiin etuisuuksiin sekä elämänlaatuun liittyvä tiedonkeruu kyselytutkimusten ja vakioitujen elämänlaatumittareiden kuten DLQI:n avulla olisi jatkossa mahdollista.

Lähteet

1. Hannuksela M, Peltonen S, Reunala T et al. Ihotaudit (2011). Duodecim.
2. Burgdorf, Plewing, Wolff, Landthaler. Braun-Falco's Dermatology (2009). Springer.
3. Aula P, Kääriäinen H, Palottie A, Aittomäki K. P erinnöllisyyslääketiede (2006). Duodecim.
4. Sybert VP. Genetic counselling in epidermolysis bullosa [Review]. Dermatologic Clinics. 28(2):239-43, viii, 2010 Apr.
5. Ross M, Wojciech P. Histology, A text and atlas (2006). Lippincott Williams & Williams.
6. Fine JD, Eady R, Bauer E et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. Journal of the American Academy of Dermatology. 58(6):931-50, 2008 Jun
7. Sybert, Virginia. Genetic skin disorders (2010). Oxford University Press.
8. Pfindner E, Lucky AW. GeneReviews: Epidermolysis bullosa simplex. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1369/> (27.1.2013)
9. Pfindner E, Lucky AW. GeneReviews: Epidermolysis bullosa junctionalis. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1125/> (27.1.2013)
10. Fine JD, Burge SM. Rook's textbook of dermatology (2010). Blackwell Publishing Ltd.
11. Zambruno G. Epidermolysis bullosa simplex. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=641&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=epidermolysis-bullosa&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group of diseases=Epidermolysis-bullosa-simplex&title=Epidermolysis-bullosa-simplex&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=641&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=epidermolysis-bullosa&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group of diseases=Epidermolysis-bullosa-simplex&title=Epidermolysis-bullosa-simplex&search=Disease_Search_Simple) (27.1.2013)
12. Intong LR, Murrel DF. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostic criteria and classification [Review]. Clinics in Dermatology. 30(1):70-7, 2012 Jan-Feb.
13. Alam H, Sehgal L, Kundu ST et al. Novel function of keratins 5 and 14 in proliferation and differentiation of stratified epithelial cells. Molecular Biology of the Cell. 22(21):4068-78, 2011 Nov.
14. Zambruno G. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11422&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Dowling-Meara-type&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Epidermolysis-bullosa-simplex--Dowling-Meara-type&title=Epidermolysis-bullosa-simplex--Dowling-Meara-type&search=Disease_Search_Simple (26.8.2014)
15. Zambruno G. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11425&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=non-Dowling-Meara-type&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Generalized-epidermolysis-bullosa-simplex--non-Dowling-Meara-type&title=Generalized-epidermolysis-bullosa-simplex--non-Dowling-Meara-type&search=Disease_Search_Simple (26.8.2014)
16. Zambruno G. Junctional epidermolysis bullosa. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8622&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=epidermolysis-bullosa&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Junctional-epidermolysis-bullosa&title=Junctional-epidermolysis-bullosa&search=Disease_Search_Simple (27.1.2013)
17. Has C, Kern JS. Collagen XVII. Dermatologic Clinics. 28(1):61-6, 2010, Jan.
18. Zambruno G. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11430&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Herlitz-type&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of

- %20diseases=Junctional-epidermolysis-bullosa--Herlitz-type&title=Junctional-epidermolysis-bullosa--Herlitz-type&search=Disease_Search_Simple (26.8.2014)
19. Zambruno G. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11905&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=non-Herlitz-type&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Junctional-epidermolysis-bullosa--non-Herlitz-type&title=Junctional-epidermolysis-bullosa--non-Herlitz-type&search=Disease_Search_Simple (26.8.2014)
20. Yancey K, Hintner H. Non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatologic Clinics*. 28(1):67-77, 2010 Jan.
21. Zambruno G. Dystrophic epidermolysis bullosa. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8623&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=epidermolysis-bullosa&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Dystrophic-epidermolysis-bullosa&title=Dystrophic-epidermolysis-bullosa&search=Disease_Search_Simple (27.1.2013)
22. Chung HJ, Uitto J. Type VII collagen: the anchoring fibril protein at fault in dystrophic epidermolysis bullosa. [Review]. *Dermatologic Clinics*. 28(1):93-105, 2010 Jan.
23. Bruckner-Tuderman L. Dystrophic epidermolysis bullosa: Pathogenesis and clinical features (Review). *Dermatologic Clinics*. 28(1):107-14, 2010 Jan.
24. Peltonen S, Saarialho-Kere U, Tasanen-Määttä K ym. Epidermolysis bullosa -opas (EB) (2008). Iholiitto-ry.
25. Zambruno G. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11434&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=rdeb-severe-generalised&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Severe-generalized-recessive-dystrophic-epidermolysis-bullosa--Severe-generalized-RDEB-&title=Severe-generalized-recessive-dystrophic-epidermolysis-bullosa--Severe-generalized-RDEB-&search=Disease_Search_Simple (28.8.2014)
26. Zambruno G. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11907&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=rdeb&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Recessive-dystrophic-epidermolysis-bullosa-generalized-other--Generalized-mitis-RDEB-&title=Recessive-dystrophic-epidermolysis-bullosa-generalized-other--Generalized-mitis-RDEB-&search=Disease_Search_Simple (28.8.2014)
27. Zambruno G. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8620&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=kindler-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Kindler-syndrome&title=Kindler-syndrome&search=Disease_Search_Simple (28.8.2014)
28. Ashton GH. Kindler syndrome (Review). *Clinical & Experimental Dermatology*. 29(2):116-21, 2004 Mar.
29. Qu H, Wen T, Pesch M. Partial Loss of Epithelial Phenotype in Kindlin-1–Deficient Keratinocytes. *American Journal of Pathology*. 180(4):1581-92, 2012 Apr.
30. Yiasemides E, Walton J, Marr P. A Comparative Study Between Transmission Electron Microscopy and Immunofluorescence Mapping in the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa. *American Journal of Dermatopathology*. 28(5):387-94, 2006 Oct.
31. Shimizu H, Suzumori K. Prenatal diagnosis as a test for genodermatoses: its past, present and future (Review). *Journal of Dermatological Science*. 19(1):1-8, 1999 Jan.
32. Rugg E, Baty D, Shemanko CS et al. DNA based prenatal testing for skin blistering disorder epidermolysis bullosa simplex. *Prenatal Diagnosis*. 20(5):371-7, 2000 May.
33. Shimizu H. Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa. *Prenatal Diagnosis*. 26(13):1260-1,

2006 Dec.

34. Buscher U, Wessel J, Anton-Lamprecht I et al. Pregnancy and delivery in a patient with mutilating dystrophic epidermolysis bullosa (Haloepau-Siemens type). *Obstetrics & Gynecology*. 89(5 Pt 2):817-20, 1997 May.
35. Hanafusa T, Tamai K, Umegaki N et al. The course of pregnancy and childbirth in three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clinical & Experimental Dermatology*. 37(1):10-4, 2012 Jan.
36. Bianca S, Reale A, Ettore G. Pregnancy and cesarean delivery in a patient with dystrophic epidermolysis bullosa. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*. 110(2):235-6, 2003 Oct 10.
37. Tuomi ML. <http://intra.sis.pshp.fi/default.aspx?contentid=18660&contentlan=1> (Päivitetty 16.12.2011)
38. Hannuksela M. Tietoa potilaalle: Perusvoiteet (dlk00898). Lääkärikirja Duodecim. (15.3.2012)
39. Denyer JE. Wound management for Children With Epidermolysis bullosa. *Dermatologic Clinics*. 28(2):257-64, viii-ix, 2010 Apr.
40. van Scheppingen C, Lettinga AT, Duipmans JC et al. Main problems experienced by children with epidermolysis bullosa: a qualitative study with semi-structured interviews. *Acta Dermato-Venereologica*. 88(2):143-50, 2008.
41. Fine JD, Johnson LB, Weiner M et al. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clinical & Experimental Dermatology*. 29(2):122-7, 2004 Mar.
42. Goldschneider KR, Lucky AW. Pain management in epidermolysis bullosa. *Dermatologic Clinics*. 28(2):273-82, ix, 2010 Apr.
43. Banky JP, Sheridan AT, Storer EL. Successful treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa with topical tacrolimus. *Archives of Dermatology*. 140(7):794-6, 2004 Jul.
44. Uitto J, Pulkkinen L. The genodermatoses: Candidate diseases for gene therapy (Review). *Human Gene Therapy*. 11(16):2267-75, 2000 Nov 1.
45. Featherstone C, Uitto J. Ex vivo gene therapy cures a blistering skin disease. *Trends in Molecular Medicine*. 13(6):219-22, 2007 Jun.
46. Uitto J, McGrath JA, Rodeck U, Bruckner-Tuderman L, Robinson EC. Progress in epidermolysis bullosa research: Toward treatment and cure. *Journal of Investigative Dermatology*. 130(7):1778-84, 2010 Jul.
47. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nature Medicine*. 12(12):1397-402, 2006 Dec.
48. Wong T, Gammon L, Liu L et al. Potential of Fibroblast Cell Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Journal of Investigative Dermatology*. 128(9):2179-89, 2008 Sep.
49. Wu Y, Huang S, Enhe J, Fu X. Insights into bone marrow-derived mesenchymal stem cells safety for cutaneous repair and regeneration. *International Wound Journal*. 9(6):586-94, 2012 Dec.
50. Conget P, Rodriguez F, Kramer S et al. Replenishment of type VII collagen and re-epithelialization of chronically ulcerated skin after intradermal administration of allogeneic mesenchymal stromal cells in two patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cytotherapy*. 12(3):429-31, 2010 May.
51. De Luca M, Pellegrini G, Mavilio F. Gene therapy of inherited skin adhesion disorders: a critical overview. *British Journal of Dermatology*. 161(1):19-24, 2009 Jul.
52. Hedman K, Ahola T et al. *Immunologia* (2011). Duodecim.
53. Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *New England Journal of Medicine*. 363(7):629-39, 2010 Aug 12.
54. Bruckner-Tuderman L. Systemic therapy for a genetic skin disease. *New England Journal of Medicine*. 363(7):680-2, 2010 Aug 12.
55. Toivari A, Itälä-Remes M, Kauppila M et al. Allogeeninen kantasolusiirto myelofibroosin

- hoidossa. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2011;127(22):2375-82
56. Rambaldi A. Therapy of myelofibrosis (excluding JAK2 inhibitors). *International Journal of Hematology*. 91(2):180-8, 2010 Mar.
57. Kroger N, Holler E, Kobbe G et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 114(26):5264-70, 2009 Dec 17.
58. Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: An analysis from the Lymphoma Working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 26(3):455-62, 2008 Jan 20.
59. Tolar J, Wagner . Management of severe epidermolysis bullosa by haematopoietic transplant: principles, perspectives and pitfalls. *Experimental Dermatology*. 21(12):896-900, 2012 Dec.
60. Prockop DJ, Olson SD. Clinical trials with adult stem/progenitor cells for tissue repair: let's not overlook some essential precautions. *Blood*. 109(8):3147-51, 2007 Apr 15.
61. Horn HM, Tidman MJ. Quality of life in epidermolysis bullosa. *Clinical & Experimental Dermatology*. 27(8):707-10, 2002 Nov.
62. Margari F, Lecce PA, Santamato W. Psychiatric Symptoms and Quality of Life in Patients Affected by Epidermolysis Bullosa. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*. 17(4):333-9, 2010 Dec.
63. Fine JD, Johnson LB, Weiner M et al. Impact of inherited EB on parental interpersonal relationships, marital status and family size. *British Journal of Dermatology*. 152(5):1009-14, 2005 May.
64. Valkonen S, Hietala M, Savontaus ML, Aula P. Origin of Finnish mutations causing aspartylglucosaminuria. *Hereditas*. 131(3):191-5, 1999.
65. Laaksovirta H, Peuralinna T, Schymick JC et al. Chromosome 9p21 in amotrophic lateral sclerosis in Finland: a genome-wide association study. *Lancet Neurology*. 9(10):978-85, 2010 Oct.
66. Jaakkola E, Mustonen A, Olsen P e al. ERCC6 founder mutation identified in Finnish patients with COFS syndrome. *Clinical Genetics*. 78(6):541-7, 2010 Dec.
67. Wessagowit V, Ashton GH, Mohammedi R et al. Three cases of de novo dominant dystrophic epidermolysis bullosa associated with the mutation G2043R in COL7A1. *Clinical & Experimental Dermatology*. 26(1):97-9, 2001 Jan.