



معاونت درمان

پروتکل تشخیص و درمان

بیماری EB

(EPIDERMOLYSIS BULLOSA)

بهار ۱۴۰۱

تدوین و تنظیم:

کمیته علمی مشورتی بیماری EB (ایدرمولایزیس بولوزا) ، مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها ، معاونت درمان

وزارت بهداشت و درمان

نویسندگان :

۱- دکتر الهام بهرنگی

متخصص بیماری های پوست (درماتولوژی)

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

۲- دکتر آزاده گودرزی

متخصص بیماری های پوست (درماتولوژی)

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

۳- دکتر فهیمه عبداللهی مجد

متخصص بیماری های پوست (درماتولوژی)

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

۴- دکتر نسرین شایانفر

فلوشیپ آسیب شناسی پوست (درماتوپاتولوژی)

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

۵- دکتر امیر هوشنگ احسانی

متخصص بیماری های پوست (درماتولوژی)

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، دبیر برد تخصصی پوست کشور

۶- دکتر علی ذکری

دکترای تخصصی (Ph.D) ژنتیک پزشکی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

با همکاری (به ترتیب حروف الفبا) :

۱- دکتر شکوه پوربابایی

۲- دکتر شیلا غفاری

تحت نظارت فنی:

دکتر سید موسی طباطبایی لطفی

دکتر ساناز بخشنده

دفتر ارزیابی فن آوری ، استانداردسازی و تعرفه سلامت

گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای سلامت

الف) مقدمه:

اپیدرمولایزیس بولوزا (EB) یک بیماری ارثی است که با ایجاد تاول در پوست و غشاهای مخاطی تظاهر می‌کند. مطالعات ثبت ملی اپیدرمولایزیس بولوزا در ایالات متحده، میزان بروز و شیوع بیماری را به ترتیب ۱۹/۶ و ۱۱/۰۱ به ازای هر یک میلیون تولد زنده نشان داده است. طبق گزارشات ملی ثبت بیماری، شیوع EB در نروژ ۵۴ مورد در یک میلیون تولد زنده، در ژاپن ۷/۸، در ایتالیا ۱۵/۴ و در استرالیا ۱۰/۳ و بر اساس آمار و بررسی‌های صورت گرفته، میزان شیوع در ایران ۷ مورد به ازای هر یک میلیون تولد زنده می‌باشد.

یکی از شایعترین علل مرگ و میر در آن دسته از بیماران EB که در دوران طفولیت زنده می‌مانند، سرطان پوستی از نوع سرطان سلول سنگفرشی تهاجمی ('SCC متاستاتیک) می‌باشد. SCC در بیشتر موارد در محدوده سنی ۱۵ تا ۳۵ سال و در انواع اتوزومال مغلوب ایجاد می‌گردد.

میزان مورتالیته سالیانه بیماری EB برابر ۰/۱۰۳ مرگ در هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت برآورد شده است.

ب) تعریف بیماری:

اصطلاح اپیدرمولایزیس بولوزا (EB) گروه پیچیده و نادری از اختلالات ارثی تاولی است که مشخصه آنها شکنندگی پوست و ایجاد تاول به دنبال ترومای خفیف مکانیکی و حتی به صورت خودبه‌خودی است.

جدیدترین طبقه‌بندی‌ها برای EB، که در سال ۲۰۰۸ بر سر آن توافق شده است، چهار گروه از EB را نامگذاری می‌کند که بر اساس سطح کلیواژ یا شکافتگی در پوست تعریف شده است. این طبقه‌بندی عبارت است از:

- EB سیمپلکس (شکاف در داخل اپیدرم)
- EB جانکشنال (شکاف در لامینا لوسیدا یا BMZ^۱ مرکزی)
- EB دیستروفیک (شکاف در ساب لامینا دنسا)
- سندرم کیندلر (بسیار نادر، شکاف در هر سطحی)

■ EB سیمپلکس (EBS^۲):

تقریباً اغلب اشکال EBS به صورت اتوزومال غالب به ارث می‌رسند؛ گرچه برخی از انواع نادر به صورت مغلوب به ارث می‌رسند. غالباً EBS به دنبال اختلال پروتئین‌های کراتینی به علت جهش‌های نامطلوب در پروتئین‌های کدکننده کراتین ۵ و ۱۴ تظاهر می‌کند. این پروتئین‌ها، ساختار یا چارچوب کراتین اصلی را در داخل سلول‌های اپیدرمی پایه شکل می‌دهند. عملکرد نادرست این پروتئین‌های کراتینی در EBS به ضعف مکانیکی این سلول‌ها می‌انجامد و در نهایت با سایش یا رایش جزئی، از هم گسیختگی بافتی و تاول ایجاد می‌گردد. EBS به دلیل وجود ضایعات تاولی اینترااپیدرمال، با درگیری داخلی کمتری همراه بوده و در غالب موارد، ضایعات بدون ایجاد اسکار بهبود می‌یابند. در EBS، در بررسی ایمونوهیستوشیمی، تمامی آنتی بادی‌ها در کف تاول دیده می‌شوند.

¹ Squamous cell carcinoma

² Basement membrane zone

³ EB simplex

اگرچه شماری از گونه‌های نادر نیز وجود دارند، اما دو نوع اصلی EBS عبارتند از :

■ EB Simplex Localized (Weber- Cockayne)

این فرم شایعترین فرم EB است و تاول‌ها ممکن است خفیف تا شدید بوده و به دنبال یک تروما به وجود آیند. تاول‌ها به صورت مکرر در کف دست و پا ایجاد شده و بخصوص در آب و هوای گرم می‌تواند همراه با هیپرهیدروزیس شدید باشد.

■ EB Simplex generalized (Kobner)

فرم ژنرالیزه بیشتر به دو نوع متوسط و شدید تقسیم‌بندی می‌شود و هر دو فرم آن، به طور مشخص با بروز تاول‌ها کمی پس از تولد مشخص می‌شود. شایعترین محل‌های درگیر عبارتند از دست‌ها و پاها. در این فرم از بیماری، کراتودرما و اروزویون نیز شایع می‌باشد. تاول‌ها معمولاً بدون آتروفی بهبود می‌یابند و ناخن‌ها نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند. حتی در فرم‌های شدید ژنرالیزه، تاول‌های گروهی هرپیتی فرم دیده می‌شوند. در فرم‌های نادر ممکن است فرم ژنرالیزه با اندکی تأخیر در بروز و همزمان با پدیدار شدن دیستروفی عضلانی باشد.

در برخی موارد، EB می‌تواند همراه با آترزی پیلور باشد که در چنین شرایطی پروگنوز بیمار ضعیف‌تر است. از آنجا که درگیری داخلی بیمار وسیع بوده و علیرغم اینکه وجود این ساب تایپ در خلال دوران نوزادی کشنده می‌باشد، بعضی از بیماران با انواع خفیف‌تر بیماری، تا دوران کودکی هم زنده می‌مانند.

■ EB جانکشنال (Junctional) :

نوعی از بیماری EB است که با بروز تاول‌های ایترا لامینا لوسیدا و به علت نقص در وجود و عملکرد فیلامان‌های گلیکوپروتئین لامینین ۳۳۲، کلاژن XVII و اینتگرین $\alpha 6\beta 4$ ایجاد می‌شود. در بررسی میکروسکوپی، کلاژن در سقف تاول و سایر آنتی‌بادی‌ها در کف تاول قرار می‌گیرند و کلاژن تیپ IV در تمامی انواع JEB در کف تاول دیده می‌شود.

در این فرم، اروزویون‌های periorificial نظیر چشم و بینی می‌تواند همراه با ایجاد بافت گرانولاسیون (Granulation tissue) باشد. نواحی دیگری نظیر ملتحمه، قرنیه، فارنکس، تراکتوبرونش، رکتوم و ادراری تناسلی نیز می‌توانند درگیر شوند. اختلالات دهان و دندان و ناخن‌های دیستروفیک نیز از علایم شایع می‌باشند. بیماران فرم جانکشنال در معرض خطر افزایش ریسک مرگ و میر به دلیل بروز عفونت یا سایر عوارض ثانویه می‌باشند.

■ EB دیستروفیک (Dystrophic EB) :

سطح ایجاد تاول در داخل لامینا دنسا است و پروتئین درگیر، کلاژن نوع VII است. در بیماران با فرم اتوزومال مغلوب شدید و ژنرالیزه، کلاژن نوع VII یا وجود ندارد یا به سختی قابل تشخیص است. در این گونه موارد، در بررسی ایمونوهیستوشیمی، کلاژن نوع VII در سقف تاول دیده می‌شود و در مولتیپیک بودن تاول را تأیید می‌کند. در سایر انواع ژنرالیزه یا لوکالیزه DEB، بروز کلاژن نوع VII طبیعی یا کاهش یافته است.

■ EB کیندلر (Kindler):

این نوع بیماری، با ایجاد تاول به دنبال ترومای مکانیکی در بدو تولد یا دوران کودکی تظاهر می‌کند. همانند EB جانکشنال، ضایعات با آتروفی بهبود می‌یابند. IFM⁵ در پانل استاندارد آنتی‌بادی‌های غشای پایه، هیچ کاهش یا تغییر قابل توجه در شدت رنگ‌پذیری را نشان نمی‌دهد؛ گرچه آنتی‌بادی‌های کلاژن IV و VII ممکن است رنگ‌پذیری پهن و رتیکولر در محل اتصال درم و اپیدرم از خود نشان دهند.

(ج) علایم و نشانه‌ها:

شروع علایم بیماری EB در هنگام تولد یا کمی بعد از آن بوده و استثناً در موارد خفیف EB سیمپلکس ممکن است تا بزرگسالی و گاهی اصلاً تشخیص داده نشود. EB یک بیماری مادام‌العمر می‌باشد و بعضی از انواع ملایم آن با افزایش سن بهبود می‌یابند. دوران طفولیت برای بیماران EB می‌تواند بدترین زمان باشد و تاول‌های ژنرالیزه توسط هر ساب‌تایپی از EB ممکن است پدید آیند، به طوری که اشکال شدید و ژنرالیزه EB جانکشنال، با بالاترین ریسک مورتالیته در اولین سال زندگی همراه می‌باشند. خارش پوستی یکی از چالش‌برانگیزترین جنبه‌های مدیریت درمان در این بیماری است. خارش باعث خرااندن و بنابراین ایجاد خراش در پوست شده و در نهایت منجر به آسیب پوستی بیشتر می‌گردد. شدت بیماری بین تاول زدن ساده که بر روی دست‌ها و پاها تاثیر می‌گذارد، به ویژه در آب و هوای گرم، تا مرگ در اوایل نوزادی به دلیل سپسیس و ... متفاوت است. در افراد مبتلا به EB، کنتراکچر مفصلی، میکروستومی و تنگی‌های مروی می‌تواند پس از بهبود ضایعات تاولی در پوست و مخاط این نواحی، ناشی از اسکار باقیمانده ایجاد شود. از عوامل موثر در مزمن شدن زخم‌ها، علاوه بر نقایص ژنی زمینه‌ای، می‌توان به اختلالات تغذیه‌ای همراه، آنمی مزمن و عفونت‌های مکرر اشاره کرد.

(د) علل بروز بیماری:

اپیدرمولایزیس بولوزا (EB) یک بیماری ژنتیکی هتروژن است که عامل مشترک در کل انواع آن، تمایل پوست و غشاهای مخاطی به تاول زدن یا جداشدن اپیدرم در واکنش به کوچکترین سایش و آسیب است. شدت و سیر طبیعی بیماری EB بستگی به ماهیت پروتئین‌های درگیر و جهش‌های به وجود آورنده آن دارد.

(ه) برخورد با بیماران مبتلا به این بیماری:

بیمار مبتلا به EB، در تمامی مراحل، اعم از تشخیص، درمان و پیگیری روند بیماری EB، می‌بایست تحت نظر پزشک فوق تخصص درماتولوژی اطفال یا متخصص پوست و مو باشد. نکات مهم در شرح حال و تاریخچه بیماری EB عبارتند از: سن شروع بیماری، اندازه و محل ضایعات، تعداد ضایعات، عوامل محرک ایجاد بثورات تاولی، عوامل گسترش‌دهنده درد و خارش، اقدامات تشخیصی و درمان‌های اولیه.

⁵ Immunofluorescence antigen mapping

تشخیص این گروه از بیماری‌های پوستی می‌تواند از طریق بررسی‌های پاتولوژیک (میکروسکوپ ایمونوفلورسانس) نمونه پوستی یا آزمایش‌های ژنتیک روی نمونه خون صورت گیرد. با توجه به سهولت انجام آزمایش‌های ژنتیک (مانند WES) و همچنین انجام پذیر بودن آن‌ها در بیشتر استان‌های کشور، توصیه می‌شود تا حد امکان، انجام تست ژنتیک جهت تشخیص بیماری به صورت جدی در نظر گرفته شود زیرا علاوه بر خود بیمار، برای خانواده، سایر خویشاوندان و نسل‌های بعدی نیز سودمند بوده و می‌تواند از تولد کودکان مبتلای بعدی نیز جلوگیری کند.

۱- گرفتن شرح حال دقیق و ارزیابی وضعیت بالینی از نظر سن شروع بیماری، اندازه، محل و تعداد ضایعات، بررسی و تعیین عوامل تحریک‌کننده ایجاد ضایعات تاولی و عوامل گسترش‌دهنده درد و خارش. یکی از نکات مهم کمک‌کننده به تشخیص بیماری EB وجود سابقه ضایعات تاولی پوست در تاریخچه خانوادگی بیماران است.

۲- ضرورت بررسی ضایعات پوستی از طریق نمونه‌برداری پوست و ارزیابی هیستوپاتولوژیک جهت کمک به تشخیص قطعی بیماری. بافت‌شناسی معمولی صرفاً جهت رد سایر تشخیص‌های افتراقی کاربرد دارد و در زمان شک به بیماری، بهترین اپروچ، گرفتن دو نمونه پوستی تاولی است؛ یکی برای مطالعه با میکروسکوپ الکترونی و دیگری جهت مطالعه با میکروسکوپ ایمونوفلورسانس (جهت انجام آنتی ژن مپینگ).

در بیماری EB، تاول‌های پدید آمده در بررسی با میکروسکوپ نوری اساساً از نوع ساب اپیدرمال یا در سطح لایه بازال بوده (البته در سندرم‌های پیلینگ پوستی که جزو detachment level of EB طبقه‌بندی می‌شوند، سطحی‌تر است ولی تاول واضحی دیده نمی‌شود) و از نوع غیر التهابی (Non inflammatory) می‌باشند. تست‌های آزمایشگاهی نه تنها به تأیید تشخیص بیماری EB کمک می‌کنند، بلکه ابزار مهمی برای طبقه‌بندی EB می‌باشند. این ابزار عبارتند از:

- Transmission Electron Microscopy (TEM)

- Immunofluorescence Antigen Mapping (IFM)

- Mutation Analysis

در سراسر جهان IFM روش ارجح برای رسیدن به تشخیص نهایی است. IFM و TEM نه تنها به تشخیص مطمئن‌تر بیماری کمک می‌کنند، بلکه اساس تست‌های ملکولی و آنالیز جهش‌ها نیز می‌باشند.

• TEM بهترین روش آزمایشگاهی استاندارد جهت افتراق انواع EB می‌باشد. فواید آن شامل مشاهده اختلالات ماوراء ساختمانی و ارزیابی نیمه کمی ساختمان اختصاصی غشای پایه است. در بیماران مبتلا به نوع خفیف EB دیستروفیک یا سیمپلکس که IFM می‌تواند نرمال باشد، TEM می‌تواند اختلالات مورفولوژیک فیبریل‌ها و فیلامان‌های بینابینی را نشان دهد. گاهی در IFM اختلال مربوطه مشاهده نمی‌شود ولی در TEM مشخص می‌گردد، به طوری که سطوح مختلف شکاف‌ها که در نوع Kindler ممکن است به وجود آید، فقط با TEM دیده می‌شود. اما TEM روشی گران و زمان‌بر بوده و نتایج آن تا حد زیادی وابسته به اپراتور و گاهی نادرست است و علاوه بر آن، تعداد آزمایشگاه‌هایی که تجربه و مهارت کافی جهت آنالیز و تفسیر نمونه‌های EB با روش TEM را داشته باشند، محدود می‌باشد.

• **IFM** دقت تشخیصی مشابه **TEM** دارد و علاوه بر آن که تفسیر و انجام آن ساده تر و سریع تر است، ارزان تر نیز می باشد. از طرفی، نمونه بیوپسی جهت انجام **IFM** را می توان در دمای اتاق تا ۲۸ روز در محلول **Michel** نگهداری کرده و به سراسر دنیا ارسال نمود. در این روش برای ایجاد رنگ، از فلوروکرومها استفاده می شود و فلوروکرومها در صورت تحریک با اشعه ماوراء بنفش در طول موج خاص از خود نور ساطع می کنند. شایع ترین فلوروکروم مورد استفاده، فلورسئین (**Fluorescein**) است که رنگ سبز لیمویی ساطع می کند. بر حسب نوع آنتی بادی با این تکنیک می توان ثابت کرد که بروز پروتئین مورد نظر، طبیعی، کاهش یافته یا از بین رفته است.

❖ تکنیک بیوپسی :

یکی از مهمترین مراحل **IFM**، گرفتن صحیح بیوپسی پوست و ارسال آن به آزمایشگاه است. برای این منظور، به دو نمونه بیوپسی نیاز داریم :

(۱) پانچ بیوپسی ۳ تا ۴ میلیمتری، **shave** بیوپسی یا **ellipse** از تاول القا شده (**artificially induced**) : بهتر است از تاولی که موجود است، بیوپسی گرفته نشده و سعی شود در هنگام بیوپسی، با سایش پوست، تاول جدید ایجاد گردد و مورد بیوپسی قرار گیرد، چرا که در اثر تجزیه پروتئولیتیک آنتی ژن در تاول های قدیمی، ممکن است نتایج مثبت کاذب ایجاد شود و یا در اثر ری ای پی تلیالیزاسیون زیر سقف تاول، جداشدگی در چند سطح دیده شود.

(۲) یک پانچ بیوپسی ۳ تا ۴ میلیمتری دیگر از پوست غیر گرفتار و مالش داده نشده (به ظاهر نرمال) از سطح فوقانی داخلی بازو گرفته می شود، چرا که بررسی کاهش پروتئین روی پوستی که تاول نداشته باشد، راحت تر صورت می گیرد.

نکته : **shave** بیوپسی به پانچ بیوپسی ارجحیت دارد زیرا در روش پانچ، سطح تاول بالاتر قرار می گیرد؛ همچنین نمونه بیوپسی در محیط **Michel** قرار داده شده و به آزمایشگاه ارسال می گردد و تا ۲۸ روز در داخل این محیط و دمای اتاق قابل نگهداری است و در صورت در دسترس نبودن چنین محیطی، می توان نمونه را در نرمال سالین قرار داد و ظرف یک ساعت به آزمایشگاه منتقل کرد. در صورتی که دو نمونه بیوپسی تهیه شده باشد، باید در ویال های جداگانه به آزمایشگاه ارسال شوند و روی هر دو نمونه، برچسب مناسب با ذکر نام بیمار، کد بیمار و محل نمونه گیری نصب شود. چنانچه مقرر است از یک نمونه بیوپسی، هم برای هیستوپاتولوژی روتین و هم برای **IFM** استفاده شود، برش های ایمونوفلورسانس ابتدا باید تهیه شوند، زیرا آلودگی با فرمالین سبب نامناسب شدن نمونه برای **IFM** خواهد شد.

آنتی بادی های مورد استفاده عبارتند از : کلاژن تیپ **XVII** - لامینین **۳۳۲** - کلاژن تیپ **VII** - کلاژن تیپ **IV**

۳- ضرورت بررسی ژنتیک (ملکولی) در بیماری **EB** :

برای انجام انواع آزمایش های ژنتیکی مربوط به بیماری **EB**، نیاز به نمونه برداری از پوست و یا تاول های پوستی نیست و فقط دریافت ۳ تا ۵ میلی لیتر خون در لوله های **EDTA** می تواند کافی باشد. در نوزادان تازه به دنیا آمده نیز می توان ماده ژنتیکی را از لکه های خون خشک شده بر روی کاغذ های مخصوص، استخراج کرد. سلول های موجود در نمونه های آمینو و یا پرزهای کوریونی نیز کاملاً مناسب برای آزمایش ژنتیک است. در بیمارانی که مشکلات پوستی شدید دارند، می توان از بزاق و نمونه برداری از دهان استفاده کرد.

شدت و سیر طبیعی بیماری EB بستگی به ماهیت پروتئین‌های درگیر و جهش‌های به وجود آورنده آن دارد. انواع اصلی بیماری EB به ویژه در دوران نوزادی ممکن است از یکدیگر قابل افتراق نباشند. از طرفی، همپوشانی قابل توجهی از لحاظ فنوتیپی بین انواع مختلف وجود دارد. لذا طبقه‌بندی بیماری صرفاً بر اساس مشاهدات بالینی، ممکن است دقیق و صحیح نباشد. به عنوان مثال، علائم بالینی نظیر اسکار آتروفیک، تشکیل میلیا و دیستروفی ناخن ممکن است در هر چهار نوع EB دیده شود. در موارد شدید EB مانند انواع جانکشنال و دیستروفیک، اسکار و تغییرات ناخن ممکن است در دوران نوزادی وجود نداشته باشد که موجب اشتباه در تشخیص می‌گردد.

در مجموع به دلایل فوق، تشخیص انواع اصلی EB می‌بایست توسط مطالعات هیستوپاتولوژیک و همچنین انجام تست‌های ژنتیک تأیید شود. اطلاعات به دست آمده از این تست‌ها، پزشک را قادر می‌سازد به بیمار و والدین وی، در مورد وضعیت بیماری، بر اساس نوع آن، مشاوره لازم را ارائه نماید.

در خصوص پیچیدگی‌ها و محدودیت‌های تشخیص پاتولوژیکی و همچنین همپوشانی علائم کلینیکی نیز ذکر این نکته قابل توجه است که در روش‌های تشخیصی پاتولوژیکی، رسیدن به یک نتیجه صحیح و قابل اطمینان، مستلزم وجود پرسنل مجرب، چه در زمینه تکنیکی تهیه نمونه از بافت پوستی و چه در زمینه وجود متخصص پاتولوژی مجرب جهت تشخیص دقیق وجود آنتی‌بادی‌های ویژه و همچنین امکانات خاص همچون میکروسکوپ الکترونی می‌باشد.

با در نظر گرفتن این موارد و همچنین سهولت در دسترسی به امکانات تشخیصی ژنتیکی می‌توان به سادگی نوع جهش بیمار را در بیماران EB تعیین نمود. به عنوان مثال در EBS که نوعاً توارث اتوزومال مغلوب دارد، می‌توان با انجام تست‌های ملکولی ژن‌های EXPH5 or TGM5 به تشخیص رسید. بدین منظور لازم است که ابتدا با انجام تست‌های ژنتیکی مانند Sanger sequencing و یا WES، نوع موتاسیون و تغییر ژنتیکی بیمار را شناسایی گردد و متعاقب آن می‌توان در زمینه مدیریت درمانی در شخص بیمار و یا انجام PND (prenatal diagnosis) در مادر باردار تصمیم‌گیری نموده و اقدامات لازم را انجام داد.

البته ذکر این نکته حائز اهمیت است که در تست ژنتیکی WES، نواحی اگزونی ژن‌ها و قسمت‌های جانبی ایترون‌ها بررسی می‌شود و بنابراین ممکن است برخی از واریانت‌ها که در ایترون‌ها قرار دارند، با این روش شناسایی نشوند؛ که در این مورد پیشنهاد می‌شود توالی‌یابی کل ژنوم (WGS) انجام شود. در حال حاضر، در بیشتر کشورهای پیشرفته، از آزمایش ژنتیک برای تشخیص و مدیریت فرد بیمار و خانواده و حتی خویشاوندان آن‌ها استفاده می‌شود.

از طرف دیگر، ذکر این نکته قابل توجه است که در بررسی‌های هیستوپاتولوژیک، رسیدن به یک نتیجه صحیح و قابل اطمینان، علاوه بر اینکه مستلزم وجود پرسنل مجرب در زمینه تهیه نمونه مناسب از پوست و پاتولوژیست مجرب در زمینه تشخیص دقیق است، نیازمند امکاناتی از قبیل کیت آنتی‌بادی اختصاصی و میکروسکوپ الکترونی نیز می‌باشد.

❖ ضرورت تشخیص ژنتیک قبل از تولد :

تشخیص بیماری EB پیش از تولد، بر پایه پروتکل ژنتیک استوار است و اطلاعات ژنتیکی از طریق آنالیز موتاسیون روی ژن‌های مسبب بیماری به دست می‌آید. چنانچه موتاسیون در یک خانواده مشخص شود، تشخیص پیش از تولد امکان‌پذیر خواهد بود.

ماده DNA لازم جهت انجام فرایند تشخیص پیش از تولد را می‌توان از نمونه پرز جنینی (نمونه جفتی) در هفته ۱۱ بارداری تهیه کرد. به طور آلترناتیو می‌توان در انتهای هفته ۱۵ بارداری از نمونه مایع آمنیوتیک استفاده کرد. به طور مشخص، بیوپسی از پوست جنین و فتوسکوپی، با افزایش خطر از دست دادن حاملگی همراه است و امروزه انجام نمی‌شود. لذا نمونه برداری از پرزهای کوریونی یا مایع آمنیوتیک در سه ماهه دوم بارداری، به عنوان روش انتخابی جهت بررسی پره‌ناتال توصیه می‌گردد.

در این خصوص ذکر این نکته لازم است که برای انجام PND حتما می‌بایست قبل از بارداری، زیگوسیتی و نوع موتاسیون با تست ژنتیکی در والدین بررسی گردد. سپس با انجام PND می‌توان در صورت Biallelic بودن جنین، اقدامات مربوط به سقط را انجام داد. البته باید توجه نمود که در زمینه سقط جنین درمانی، میزان نفوذ ژن و همچنین دانستن ارتباط قطعی فنوتیپ - ژنوتیپ لازم است که تنها از طریق ژنتیک مولکولی قابل بررسی می‌باشد.

❖ تشخیص‌های افتراقی بیماری:

- بولوس پمفیگوئید
- لوپوس اریتماتوی سیستمیک
- آگزمای دیستروفیک
- گزش حشرات
- تاول‌های سایشی
- LABD
- پمفیگوس ولگاریس
- سوختگی‌ها

(و) درمان:

اپیدرمولایزیس بولوزا (EB) یک بیماری ژنتیکی هتروژن است که تاکنون هیچ‌گونه درمان دارویی موثری برای اصلاح نقایص ملکولی آن وجود نداشته و پروتکل ژن درمانی استاندارد نیز برای اصلاح موتاسیون‌های آن معرفی نشده است. البته برای اکثر بیماری‌های ژنتیکی، در حال حاضر امکان ژن درمانی به صورت گسترده وجود ندارد.

اساس درمان در بیماری EB، مراقبت طولانی مدت، استفاده از پوشش پانسمانی مناسب جهت مراقبت از زخم، درمان سایر یافته‌های غیرپوستی همراه، رفع عوارض (درد، سوء تغذیه، تنگی‌ها و اختلالات گوارشی و ادراری تناسلی، چسبندگی‌های پوستی و انگشتان دست و پا و اختلالات اندام‌ها، کانسره‌های پوستی از قبیل SCC و ...)، فیزیوتراپی، اقدامات دندانپزشکی، به همراه بهبود وضعیت تغذیه‌ای و آموزش به بیمار و خانواده وی می‌باشد.

(ز) فارماکوتراپی:

بر اساس نظر پزشک از انواع کرم‌ها و لوسیون‌ها استفاده می‌شود.

ح) اندیکاسیون های بستری:

با توجه به اینکه انجام پانسمان و یا تعویض آن جزو خدمات سرپایی محسوب می‌گردد، تنها در زمان ایجاد عفونت‌های شدید پوستی یا افزایش شدت و وسعت زخم‌ها و نیاز به دبریدمان یا انجام جراحی پلاستیک اندام‌ها، پروسیجرهای گوارشی و خدمات دندانپزشکی (با یا بدون بیهوشی) بر اساس نظر پزشک معالج در بخش‌های مربوطه بستری انجام می‌شود.

ط) پیگیری های لازم پس از درمان:

- ۱- ارزیابی ضایعات پوستی شامل مدیریت فاکتورهای موثر بر ترمیم مناسب زخم از قبیل حذف اجسام خارجی، درمان عفونت‌های باکتریال، پیشگیری از تروما، مصرف آنتی‌بیوتیک موضعی، استفاده از گاز و باندهای غیرچسبنده بر روی زخم جهت پیشگیری از عفونت‌های باکتریال گرم مثبت و گرم منفی
- ۲- مطالعات تصویربرداری از قبیل گرافی‌های Upper GI و اندوسکوپی، به خصوص در اختلالات GI مانند تنگی‌های گوارشی
- ۳- ارزیابی آنمی فقر آهن و کمبود سایر مواد معدنی، ویتامین‌ها و ریزمغذی‌ها بر اساس انجام آزمایشات خون
- ۴- ارزیابی وجود عفونت
- ۵- ارزیابی وضعیت دهان و دندان
- ۶- ارزیابی وضعیت تغذیه و بررسی از نظر وجود اختلالات متابولیک و همودینامیک و سوء جذب
- ۷- ارزیابی وضعیت چشم و گوش
- ۸- ارزیابی دامنه حرکت اندام‌ها و وضعیت کنتراکچر، لزوم انجام اقدامات فیزیوتراپی، ارتوپدی فنی و در صورت نیاز، انجام جراحی‌های ترمیمی و اصلاحی
- ۹- توجه به اختلالات روحی روانی بیماران و انجام مشاوره‌های مورد نیاز

❖ عوارض بیماری :

۱. کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC): به‌ویژه در بیماران EB با توارث اتوزومال مغلوب و با حداکثر بروز در دهه ۲ تا ۳ زندگی دیده می‌شود. SCC روی زخم‌های مزمن یا اسکار ناشی از آنها سوار می‌شود و ارتباطی به تماس با نور آفتاب ندارد؛
۲. سودو سین داکتیلی^۶؛
۳. دیسفاژی، ایجاد پرده (Web) و بروز تنگی مری در EB با توارث اتوزومال مغلوب، رفلکس معدی- مری، طولانی شدن زمان غذا خوردن، استفراغ، اختلال در بلع، گاستریت، آنتروپاتی از دست‌دهنده پروتئین، مگاکولون و یبوست؛ که در میان اینها تنگی مری و درمان آن از اهمیت بالاتری برخوردار است؛
۴. ضایعات چشمی: بیماران مبتلا به EB دیستروفیک خصوصاً نوع مغلوب، ممکن است با ضایعات تاولی در ملتحمه و دوره‌های راجعه بلغاریت و در نتیجه، اکتروپیون سیکاتریسیل و کراتیت ناشی از exposure تظاهر کنند. در EB جانکشنال، ضایعات چشمی می‌تواند به صورت اسکار در قرنیه، مجاری اشکی، پلک و اسکارهای سیکاتریسیل در ملتحمه باشد؛
۵. ضایعات روزیو در مخاط دهان و مشکلات دندان؛

⁶ Pseudosyndactyly

۶. درگیری مخاطی در نازوفارنکس، چشم، دستگاه تناسلی و ادراری، گوارش و تنفس؛
۷. تنگی مجاری ادراری؛
۸. سایر عوارض شامل اختلال در رشد، تاخیر در بلوغ، سوء تغذیه، از دست دادن وزن، پوکی استخوان، شکستگی‌های استخوانی، خارش‌های مقاوم به درمان، مشکلات دندانی و آسیب‌های شدید پوستی؛

❖ کنترل عوارض جانبی :

- ۱) درمان جراحی عوارض و تنگی‌های گوارشی، دیلاتاسیون مری، تعبیه استنت و استفاده از لوله گاستروستومی؛ تحت نظر پزشک فوق تخصص گوارش
- ۲) درمان جراحی چسبندگی‌های دست، رفع دفورمیتی‌ها، استفاده از اسپلینت در فضای بین‌انگشتی و کاهش بی‌حرکتی؛ تحت نظر پزشک فوق تخصص جراحی ترمیمی
- ۳) اکسیژون و درمان سرطان‌های پوستی مثل SCC؛
- ۴) تعبیه لوله اندوتراکئال در بیمارانی که نیاز به مراقبت‌های ویژه جهت انجام بیهوشی دارند؛
- ۵) استفاده از جایگزین‌های پوستی و پیوندهای پوستی آلوگرافت، به ویژه در جراحات‌های Degloving، از طریق انجام جراحی‌های سریع جهت جداسازی انگشتان؛
- ۶) مدیریت درمان خارش، به ویژه در شب، با استفاده از داروهایی از قبیل آنتی‌هیستامین‌ها، گاباپنتین، آمی‌تریپتیلین، اندانسترون، تالیدومید، سیکلوسپورین و ...
- ۷) مانیتورینگ مداوم زخم‌ها خصوصاً زخم‌های مزمن؛
- ۸) بهبود وضعیت تغذیه‌ای؛
- ۹) فیزیوتراپی؛

ی) توصیه‌های ضروری به بیمار:

با توجه به ضرورت انجام پانسمان جهت درمان بیماران EB و اینکه اقلام متفاوتی از پانسمان و دستکش در بیماران کاربرد دارد، استفاده از پمفلت‌های آموزشی به همراه عکس، فیلم‌های تهیه شده از نحوه انجام پانسمان و دستورالعمل‌های استفاده از پانسمان که همگی توسط تیم علمی تهیه و تدوین گردیده‌اند و به همراه بسته‌های پانسمان برای بیماران، پرستاران و کارشناسان تعویض پانسمان در مراکز درمانی ارسال می‌گردند، کاربرد دارد. همچنین آموزش پیشگیری از اختلالات دهان و دندان، استفاده از شیرخشک‌های غنی شده در دوران نوزادی و استفاده از مکمل‌های غذایی ضرورت دارد.

با استفاده صحیح از پانسمان ها به کودکان پروانه ای خود کمک کنیم.

ابتدا زخم را شستشو داده و پس از خشک کردن آن با گاز استریل؛ پانسمان مناسب را با در نظر گرفتن توصیه های زیر انتخاب می کنیم :

• **Mepilex Lite:**

پوست های حساس و شکننده بیماران پروانه ای بر اثر کوچکترین اصطکاک یا سایش آسیب می بیند که برای محافظت از آن می توان از پانسمان Mepilex Lite استفاده کرد .

در صورتی که زخم یا تاول ترشحات کمی دارد و تنها نگرانی، محافظت از پوست آسیب دیده و حساس بیمار است، از مپیلکس لایت استفاده شود. در حقیقت تا زمانی که ترشحات اجازه دهد، پوشش جایگزین پوست آسیب دیده را با استفاده از مپیلکس لایت فراهم آورید. این پانسمان به دلیل نازک بودن و انعطاف پذیری بسیار بالا، در محل هایی مانند زیربغل، کشاله ران، گردن و ... کاربرد دارد. همچنین لبه های زخم را پوشانده و مانع از لیچ افتادگی می شود.

• **Mepilex:**

زخم ها یا تاول هایی با ترشحات متوسط را با پانسمان Mepilex پوشش دهید. بسته به ترشحات ۴۸ تا ۷۲ ساعت نیازی به تعویض پانسمان وجود ندارد.

• **Mepilex Transfer:**

اگر زخم یا تاول بسیار پرترشح است، می توان تا ۱۴ روز Mepilex Transfer را روی سطح زخم گذاشته و تنها با تعویض گاز ساده ای که روی Mepilex Transfer قرار داده اید ترشحات را کنترل کنید (بسته به ترشحات، گاز را به دفعات در روز برداشته و گاز جدید را جایگزین کنید) به پانسمان Mepilex Transfer دست نزنید)

• **Mepitel:**

♦ انگشتان دست این بیماران چسبندگی پیدا می کند. برای جداسازی انگشتان از پانسمان Mepitel استفاده شود.

♦ در صورتی که پزشک معالج، پماد یا کرمی را توصیه نموده است می توانید پانسمان Mepitel را تا ۱۰ روز روی سطح زخم ثابت نگه داشته و از پماد ها و کرم های تجویز شده توسط پزشک، روی آن استفاده نمایید. زمانی که توبت استفاده مجدد از کرم یا پماد (بنا به توصیه پزشک) می

باشد، بدون دست زدن به پانسمان Mepitel با استفاده از سرم، سطح آن را شستشو داده و مجدداً از کرم استفاده نمائید.

- ◆ برای سهولت استفاده از پانسمان Mepitel نوک انگشتان دست خود را مرطوب نگه دارید.
- ◆ تاول ها و زخم های حساس و پردرد بیمار پروانه ای که تعویض پانسمان باعث آزار و اذیت او می شود را با Mepitel پوشانده، تا ۱۰ روز تعویض نکنید و تنها با گاز استریلی که آن را با سرم شستشو مرطوب کرده اید، ترشحات ناشی از تاول و زخم را کنترل نمائید.
- ◆ سوراخ دار بودن پانسمان Mepitel باعث می شود که ترشحات به گازهای سطحی آمده و قابل کنترل با تعویض مکرر آن باشد.

• Tubifast

در بیماران پروانه ای به دلیل داشتن پوست های حساس و شکننده، استفاده از چسب های معمولی برای ثابت نگه داشتن پانسمان ها، امکان پذیر نمی باشد. پیشنهاد می شود از پانسمان Tubifast استفاده شود.

این پانسمان به دلیل خاصیت کشسانی در دو جهت طول و عرض و جنس کاملاً نخی، مانع از آوردن فشار روی زخم و متعاقب آن کاهش احساس درد و ناراحتی می شود.
Tubifast قابل شستشو و استفاده مکرر می باشد.

• Mepitac

- چسب سیلیکون داری که بدون آسیب به پوست حساس بیماران پروانه ای می توان بدون نگرانی در مواقع مورد نیاز استفاده کرد. همچنین برای ثابت نگه داشتن پانسمان نیز کاربرد دارد.

درد طاقت فرسای تعویض پانسمان کودکان پروانه ای را به حداقل کاهش دهید.

- ✓ پانسمان های سیلیکون دار به سطح مرطوب زخم و تاول نمی چسبند و تنها به پوست های سالم و خشک اطراف زخم می چسبند.
- ✓ نیازی به خیس خوردگی پانسمان در ساعت های طولانی نیست، بنابراین بدون نگرانی از درد شدید، هنگام تعویض پانسمان این روند را به آسانی انجام دهید.
- ✓ به خاطر بسپارید همواره پانسمان را حداقل ۲ سانتی متر از لبه زخم بزرگتر در نظر بگیرید.
- ✓ پانسمان ها در شرایط استریل قابل برش می باشد.

- Raghavendra RAO , Jemima Mellerio , Balbir S , Bhogol , Richard Groves . Immunofluorescence Antigen Mapping for hereditary epidermolysis bullosa . Indian Journal of Dermatology, venerology and Leprology / November – December 2012 / Vol 78 / Issue 6 pp 692 - 697
- Denyer J, Pillay E. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. International. Consensus. DEBRA, 2012.
- Zidorio APC et al. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review. An Bras Dermatol. Mar-Apr 2015;90(2):217-23.
- Haynes L. Nutrition for children with epidermolysis bullosa. Dermatol Clin. 2010 Apr;28(2):289-301
- Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Lioffi C, Lynch-Jordan A, Martinez AE, Maxwell LG, Stanko-Lopp D; Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association International (DEBRA International). Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. BMC Med. 2014 Oct 9;12:178.