

L. Meijndert¹
M.F. Jonkman²

Syndromen 13

Epidermolysis bullosa

Samenvatting

Trefwoorden:

- Mondziekten en kaakchirurgie
- Dermatologie
- Epidermolysis bullosa

Uit 'de afdeling Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde en 'de afdeling Dermatologie van het Academisch Ziekenhuis te Groningen.

Datum van acceptatie:
22 december 1998.

Adres:
L. Meijndert
Afdeling Kaakchirurgie
Nij Smellinghe Ziekenhuis
Postbus 20200
9200 DA Drachten

Epidermolysis bullosa hereditaria (EB) wordt gekenmerkt door blaarvorming van de huid en slijmvliezen. De drie hoofdvormen zijn EB simplex, junctional EB en dystrofische EB. Bij EB simplex ondervindt de patiënt relatief weinig hinder van de ziekte, terwijl de junctional en dystrofische variant ernstige tot zeer ernstige gevolgen hebben. Bij junctional EB komen naast bullae ook agenesie, glazuur- en cementafwijkingen voor. Kenmerkend voor dystrofische EB is het genezen van de bullae met littekenvorming, hetgeen kan leiden tot ernstige misvormingen van voornamelijk handen en voeten. In de mondholte wordt naast recidiverende blaarvorming ook microstomie, ankyloglossie en obliteratie van de vestibulaire omslagplooien gezien. Epidermolysis bullosa heeft grote gevolgen voor de mondgezondheid en implicaties voor tandheelkundige behandelingen.

MEIJNDERT L, JONKMAN MF. Syndromen 13. Epidermolysis bullosa. Ned Tijdschr Tandheelkd 1999; 106: 302-305.

Inleiding

Epidermolysis bullosa hereditaria (EB) betreft een groep van zeldzame, erfelijke huidaandoeningen waarbij de mucosa van de mondholte, oropharynx en oesophagus betrokken kan zijn. EB wordt gekenmerkt door mechanische zwakte in het gebied van de basale membraan van huid en slijmvliezen, waardoor spontaan of als gevolg van een triviaal trauma blaren kunnen ontstaan (Gorlin *et al*, 1990). De basale membraanzone bevat glycoproteïnen die zorgen voor haar stevigheid en voor een goede onderlinge verankering van de cellagen. Wanneer door een genmutatie een bepaald glycoproteïne ontbreekt, gaat deze verankering in mindere of meerdere mate verloren en kunnen de cellagen gemakkelijk van elkaar gescheiden worden (bijv. door een mechanisch trauma). Alle vormen van EB erven, afhankelijk van het type, dominant of recessief over, maar de ziekte kan ook als een spontane mutatie ontstaan.

Tot op heden zijn 27 varianten van EB beschreven, die van elkaar verschillen in klinisch beeld, hereditaire en slijtingsniveau van de blaar. Op basis van het slij-

tingsniveau van de blaar kunnen drie hoofdgroepen worden onderscheiden (afb. 1):

- EB simplex: suprabasale membraan: slijting door de basale epidermale cellaag; kan zowel dominant als recessief overerven.
- Junctional EB: transbasale membraan: slijting door de lamina lucida; recessief overerfelijk.
- Dystrofische EB: sub-basale membraan: slijting door de sub-lamina densa-zone van de lamina propria van de mucosa of door de dermis van de huid; kan zowel dominant als recessief worden overgedragen.

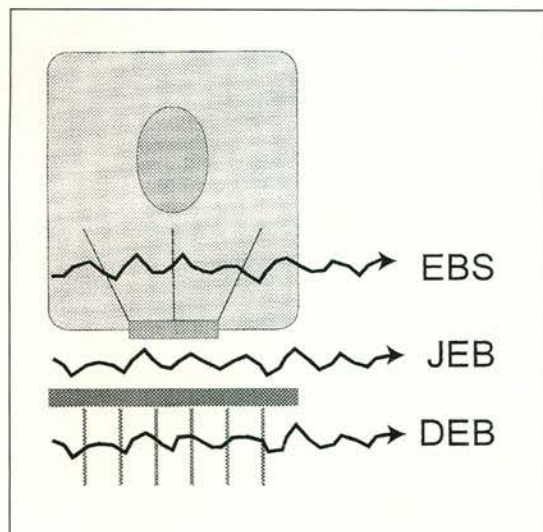
EB komt relatief zelden voor. De jaarincidentie van EB wordt geschat op 1:17.000 geboorten terwijl de prevalentie naar schatting 49 op 1 miljoen inwoners bedraagt (Horn *et al*, 1997). Voor Nederland betekent dit dat er jaarlijks ongeveer 12 patiënten met EB worden geboren terwijl er 750 personen aan deze ziekte lijden; in 70% van de gevallen betreft het EB simplex, in 20% dystrofische EB en in 10% junctional EB (Jonkman, 1996). Er hebben ongeveer 200 patiënten behoefte aan een intensieve verzorging. Genezing is met de huidige medische technieken niet mogelijk, prenatale diagnostiek wel (Jonkman, 1996). Behandeling bestaat uit symptoombestrijding en preventie.

Vanwege de vele aspecten van diagnostiek en behandeling is in het Academisch Ziekenhuis Groningen sinds 1994 een multidisciplinair EB-team actief dat een coördinerende en adviserende rol speelt in de diagnostiek, de behandeling en de verzorging van EB-patiënten in Nederland. Naast een dermatoloog spelen ook een plastisch chirurg, een ergotherapeut, een kaakchirurg en andere specialisten een rol binnen dit team.

Symptomen

Blaarvorming en fragiliteit van de huid en vaak ook van de slijmvliezen van mond- en keelholte en oesophagus zijn de belangrijkste kenmerken van alle vormen van EB. Bij gezonde personen ontstaan blaren alleen bij zware wrijving op de huid. Bij EB-patiënten

Afb. 1. Schematische weergave van de epidermale basale membraanzone met bovenaan de basale epidermiscel. Het slijtingsniveau bepaalt het EB-type. EBS: epidermolysis bullosa simplex; JEB: junctional epidermolysis bullosa; DEB: dystrofische epidermolysis bullosa.



kunnen blaren al ontstaan ten gevolge van het dragen van kleding, het eten van hard voedsel of door gebitsreiniging (afb. 2). Bij sommige vormen van EB ontstaan blaren zelfs spontaan of onder invloed van warmte. De blaren kunnen de veroorzakers zijn van wonden en aanleiding geven tot wondinfectie, littekenvorming, jeuk en pijn. Blaren in de mondholte, de keelholte en de slokdarm kunnen de opname van voedsel bemoeilijken, met anemie en obstipatie als gevolg. Gebitselementen, nagels en hoofdhaar zijn soms niet of onvolledig aangelegd.

Epidermolysis bullosa simplex

Bij EB simplex genezen de blaren zonder litteken. Bij een deel van de EB simplex-patiënten komen alleen blaren voor aan de handen en de voeten. De blaarvorming kan al direct na de geboorte optreden, maar kan ook pas op latere leeftijd manifest worden. De blaren genezen in de regel binnen twee tot tien dagen en leiden meestal niet tot littekenvorming. Terwijl vooral op de kinderleeftijd soms pijnlijke blaren en wonden in de mondholte ontstaan, ondervinden volwassen EB simplex-patiënten zelden problemen met mond en keel (2% van de patiënten). Gebitsafwijkingen komen bij deze vorm van EB in het algemeen niet voor (Putnam en Sferra, 1992).

Tandheelkundige behandeling kan op normale wijze plaatsvinden waarbij het van belang is om de orale mucosa zo min mogelijk te traumatiseren. Het afsteunen op de gebitselementen en het voorkomen van uitdroging van de orale mucosa is hierbij essentieel.

Junctional epidermolysis bullosa

Junctional EB heeft een slechte prognose; de helft van de kinderen overlijdt binnen de eerste twee levensjaren aan de gevolgen van ondervoeding en anemie die ontstaan door de blaarvorming in de mondholte, keelholte en oesophagus. De andere helft van de kinderen lijdt aan een mildere vorm van junctional EB die geen levensbeperking geeft (KITZZ, 1996). De blaren op zowel de huid als de mucosa genezen zonder littekenvorming; stricturen of verklevingen treden dus niet op. Bij junctional EB worden vaak dentale afwijkingen gevonden, meestal in de vorm van ectodermale glazuurhypoplasieën. De oorzaak ligt in het ontbreken van functioneel laminine-5 dat normaal in glazuur voorkomt (Jonkman, 1996). De glazuurkap is erg dun en kan zelfs afwezig zijn. Pitting en agenesie komen soms voor. Het dentine vertoont een normale structuur (Putnam en Sferra, 1992; Wright en Fine, 1994). Het gevolg van de glazuurafwijkingen is een sterk verhoogde gevoeligheid voor attritie en cariës.

Tandheelkundige behandeling bij patiënten met junctional EB verdient bijzondere zorg. Iedere manipulatie in de mondholte waarbij wrijving optreedt leidt tot blaarvorming. Het afsteunen op gebitselementen kan pijnlijk zijn door de ontbrekende glazuurkap. Om

de wrijving tot een minimum te beperken dient een glijmiddel op zowel de orale en de periorale weefsels als op het te gebruiken instrumentarium worden aangebracht, bijvoorbeeld KY-gel® (Johnson & Johnson Medical BV) of Instillagel® (Spruyt-Hillen). Gebruik van de grote speekselzuiger moet worden ontraden om uitdroging van de mucosa te voorkomen. Het dragen van een gebitsprothese is veelal niet mogelijk vanwege blaarvorming onder de prothese. Bij sommige subvormen van junctional EB blijkt het dragen van een prothese echter wel mogelijk te zijn (EB atrophicans localisata en EB atrophicans inversa). Een partiële (frame-)prothese is vaak geen goede optie omdat verankering rond de gebitselementen niet goed mogelijk is door de schurende werking van de ankers op het hypoplastische glazuur, of omdat de retentie onvoldoende is door de konische anatomie van de gebitselementen. Om deze reden moet vaak worden gekozen voor uitgebreid kroon- en brugwerk.



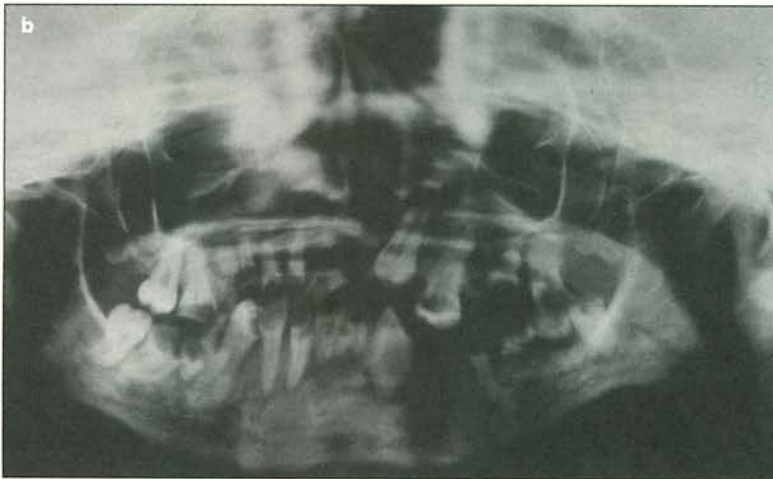
Afb.2. Blaren op de tong en beginnende microstomie in de mondhoeken bij een vierjarig meisje met mutilerende recessieve dystrofische EB.

Dystrofische epidermolysis bullosa

De meest mutilerende vorm van EB, dystrofische EB, geeft zowel uitwendig als intraoraal de grootste afwijkingen te zien. Dystrofische EB wordt veroorzaakt door mutaties in het gen voor type VII collageen. Vooral de recessieve vorm van dystrofische EB kan leiden tot ernstige handicaps en tot een relatief kort en pijnlijk leven. Op plaatsen met regelmatige blaarvorming kan zich uiteindelijk een plaveiselcelcarcinoom van de huid of van de mucosa ontwikkelen. Deze carcinomen metastaseren gemakkelijk: 61% van de patiënten met een recessieve vorm van dystrofische EB ontwikkelt tussen het twintigste en veertigste levensjaar één of meerdere plaveiselcelcarcinomen. Deze carcinomen zijn de belangrijkste doodsoorzaak (40%) in deze groep. Door de sterke variëteit in ernst van dystrofische EB zijn er echter veel uitzonderingen op deze regel (KITZZ, 1996).

Afb.3. Volkomen fusie van de vingers van beide handen (pseudosyndactylie) bij een 31-jarige patiënt met mutilerende recessieve dystrofische EB.





Afb.4a. Microstomie, ankyloglossie en ernstige caries bij dezelfde patiënt als in **afb.3.** De fotograaf vroeg de patiënt om de tong zo ver mogelijk uit te steken.

Afb.4b. OPG van de 31-jarige patiënt.

De blaren ontstaan zowel op de huid als op de slijmvliezen van de mond- en keelholte. Kenmerkend is dat de blaren bij dystrofische EB genezen met de vorming van atrofisch littekenweefsel. Dit proces leidt onder meer tot webbing en pseudosyndactylie aan handen en voeten (afb. 3). Hierdoor gaat de grijpfunctie van de hand verloren (vasthouden van een tandenborstel), ontstaan contracturen van de gewrichten met als gevolg een verslechterde bewegingsfunctie (mondhygiëne!) en leiden stricturen in de oesophagus tot een verminderde doorgankelijkheid voor voedsel. Door de voortschrijdende verlittekening van de huid in de mondhoeken en door de afnemende mobiliteit van wangen en lippen ontstaat een progressieve microstomie. Dit resulteert in een beperkte inname van vast voedsel, een verslechtering van de mondhygiëne en een bemoeilijkte toegankelijkheid van de mondholte voor tandheelkundige diagnostiek en behandeling (afb. 4a). Intraoraal ontstaan gemakkelijk en vaak blaren. De daaropvolgende littekens leiden tot ernstige ankyloglossie en tot obliteratie van de buccale en labiale omslagplooien: de mucosa van wangen en lippen lijkt direct gehecht aan de cervicale gingiva, terwijl door het verlies van elasticiteit de wangen aan kunnen voelen als canvas. De natuurlijke reiniging van de gebitselementen door tong, wangen en lippen is hiermee verloren gegaan; soms wordt eveneens het beeld gezien van een verminderde en/of veranderde speekselproductie. Spreken gaat moeizaam.

De dentitie oogt meestal normaal, hoewel vooral bij de recessieve vorm agenesie, glazuurhypoplasie en afwijkingen in de structuur van het cement voor kunnen komen (Putnam en Sferra, 1992). Het beeld van rampant cariës wordt nogal eens gezien bij deze categorie patiënten, voornamelijk veroorzaakt door het gebrek aan mondhygiëne, maar ook door de verminderde natuurlijke reiniging van het gebit en door de intrinsieke gebitsafwijkingen (afb. 4b). Opvallend hierbij is de geringe dentogene pijn die patiënten ervaren ondanks de aanwezigheid van grote caviteiten en periapicale granulomen.

De mogelijkheid tot het verrichten van tandheelkundige behandelingen hangt sterk af van de heersende anatomische verhoudingen. Elke behandeling zal gepaard gaan met blaarvorming, zodat de tandarts bij het opstellen van een behandelplan de te verwachten traumatisering van de mucosa en de daaruit voortvloeiende littekenvorming mee zal moeten nemen in de besluitvorming. Ook moet hierbij worden afgewogen in hoeverre distaal gelokaliseerde gebitselementen in de nabije toekomst nog bereikbaar zullen zijn voor dagelijkse hygiëne en eventuele tandheelkundige behandeling. Indien nodig moet behandeling onder algehele anesthesie worden overwogen (Wright, 1990).

Discussie en conclusie

Epidermolysis bullosa is een zeldzame afwijking en kan in haar verschillende verschijningsvormen een ernstig beeld vertonen met ook voor de mondgezondheid grote gevolgen. Uit het voorgaande blijkt dat de tandarts die geconfronteerd wordt met een EB-patiënt op de hoogte moet zijn van het type EB om afhankelijk daarvan een realistisch behandelplan op te kunnen stellen. In veel gevallen kunnen nog vrij uitgebreide tandheelkundige behandelingen worden uitgevoerd. Lokale anesthesie kan bij alle vormen van EB worden toegediend terwijl ook dento-alveolaire chirurgie (inclusief extracties) veelal nauwelijks complicaties in de wondgenezing oplevert (Wright, 1990). Een prothese wordt afhankelijk van het type EB wel of niet goed verdragen; orthodontie is alleen mogelijk bij patiënten met EB simplex (Putnam en Sferra, 1992).

In voorkomende gevallen moet worden geaccepteerd dat slechts beperkte tandheelkundige hulp kan worden geboden. Soms zal zelfs gekozen worden voor extractie van één of meerdere gebitselementen omdat te verwachten is dat zij over enige tijd niet meer bereikbaar zullen zijn voor dagelijkse reiniging of voor tandheelkundige behandeling. De behandeling van dergelijke gebitselementen kan een onnodig extra trauma veroorzaken. Bovendien kunnen de elementen zelfmuilerend werken.

Het is van belang om de mondgezondheid op een zo hoog mogelijk peil te houden: dit komt de toch al gecompromitteerde voedselopname ten goede, terwijl een esthetisch fraaie dentitie positief werkt op het zelfbeeld van de patiënt en de last van het sociale isolement verlicht, waarin veel EB-patiënten zich bevinden.

Duidelijk mag zijn dat preventie het sleutelwoord is waar het de mondgezondheid van EB-patiënten betreft: fluoridetabletten op de kinderleeftijd, lokale fluoride-applicaties, sealants en aangepaste mondhygiëne (monddouche) zijn belangrijke preventieve maatregelen, evenals een intensieve controle en begeleiding door tandarts of mondhygiëniste. Bij de tandheelkundige preventie moeten zoveel mogelijk mensen rond de EB-patiënt betrokken worden, zoals ouders, diëtisten, artsen en verzorgers. Voor de zorgverleners uit de eerste lijn die met patiënten met deze zeldzame ziekte worden geconfronteerd is de informatiemap 'KITZZ Thuiszorgprogramma Epidermolysis Bullosa' ontwikkeld (KITZZ, 1996). Een ieder kan vanuit zijn invalshoek een eigen bijdrage leveren aan een optimalisering van de mondgezondheid van de patiënt met epidermolysis bullosa.

Literatuur

- GORLIN RJ, COHEN MM, LEVIN LS. Syndromes of the head and neck. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1990.
- HORN HM, PRIESTLY GC, EADY RA, TIDMAN MJ. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *Br J Dermatol* 1997; 136: 560-564.
- JONKMAN MF. Epidermolysis Bullosa. In: Handboek Kinderdermatologie, Oranje AP, Waard-van der Spek FB de (eds.). Utrecht: De Tijdstroom, 1996.
- KITZZ (Kwaliteits Instituut voor Toegepaste Thuiszorgvernieuwing). KITZZ-thuiszorgprogramma Epidermolysis Bullosa. Groningen: KITZZ, 1996.
- PUTNAM JJ, SFERRA GW. Dental aspect of Epidermolysis Bullosa. In: Epidermolysis Bullosa, basic and clinical aspects. Lin AN, Carter DM (eds.). New York: Springer Verlag, 1992.
- WRIGHT, JT. Comprehensive dental care and general anesthetic management of hereditary epidermolysis bullosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 573-578.
- WRIGHT JT, FINE JD. Hereditary Epidermolysis Bullosa. *Seminars in Dermatology* 1994; 2: 102-107.

Syndromes 13. Epidermolysis Bullosa

Epidermolysis Bullosa is characterised by blister formation of skin and mucous membranes. Three major varieties of epidermolysis bullosa (EB) are reviewed including their dental and oral aspects: EB simplex, junctional EB and dystrophic EB. Marked oral involvement of the soft and hard tissues can produce potentially devastating alterations in anatomy and function. Oral debilitation is limited primarily to the recessive dystrophic EB type due to soft tissue scarring following blisterformation. Microstomia, ankyloglossia and obliteration of the oral vestibule are typical features of dystrophic EB. In other cases enamelhypoplasia and cementumdisorders can be present. Epidermolysis bullosa has considerable impact on oral health and dental care.

Summary

Key words:

- Maxillofacial and Oral Surgery
- Dermatology
- Epidermolysis Bullosa