遗传性大疱性表皮松解症：诊断及分型建议修订版

原文链接：http://www.jaad.org/article/S0190-9622(14)01040-8/abstract

翻译：周迎春。翻译时间：2015 年 5 月。说明：某些名词的翻译以后可能修改。

作者：Jo-David Fine, MD, MPH, FRCP; Leena Bruckner-Tuderman, MD, PhD; Robin A. J. Eady, DSc, FRCP, FMedSci; Eugene A. Bauer, MD; Johann W. Bauer, MD; Cristina Has, MD; Adrian Heagerty, MD, FRCP; Helmut Hintner, MD; Alain Hovnanian, MD, PhD; Marcel F. Jonkman, MD, PhD; Irene Leigh, CBE, DSc, FRCP, FRSE, FMedSci; M. Peter Marinkovich, MD; Anna E. Martinez, FRCPCH; John A. McGrath, MD, FRCP, FMedSci; Jemima E. Mellerio, MD, FRCP; Celia Moss, DM, FRCP, MRCPCH; Dedee F. Murrell, MD, FACD; Hiroshi Shimizu, MD, PhD; Jouni Uitto, MD, PhD; David Woodley, MD; 和 Giovanna Zambruno, MD

来自：Nashville, Tennessee; Freiburg, Germany; London and Birmingham, England; Stanford, Palo Alto, 和 Los Angeles, California; Salzburg, Austria; Toulouse, France; Groningen, The Netherlands; Dundee, Scotland; Sydney, Australia; Sapporo, Japan; Philadelphia, Pennsylvania; 和 Rome, Italy。

背景：自 2008 年关于大疱性表皮松解症（EB）诊断和分型的国际共识会议召开之后，发现了一些新的靶向基因和临床亚型。同时，在一些以前已经描述过的亚型中发现了新的临床表现。

目标：基于新的临床和分子学数据，我们希望就 EB 的分型达成新的共识。

结果：在这次最新的共识报告中，我们介绍了一种新的分类方法（“剥洋葱法”）。这种方法按顺序考虑这些因素：主要 EB 类型（基于检测皮肤裂隙的深度），临床表现的特点（疾病影响范围和严重程度；特定的皮肤外表现等），遗传模式，靶向蛋白及其在皮肤中的表达，相关基因和突变类型，及（如果有的话）突变位点。

局限性：本分类方案审慎地使用了 2013 年 6 月之前所有出版的数据。随着对这一组疾病的了解越来越多，未来很可能会有新的修订。

结论：这里推荐的分类方法应该对临床医生和研究人员都有价值。分类方法中同时强调了每一种 EB 亚型的临床表现和分子特征，并且分类结构足够灵活，允许以后继续修改。

关键字：分类；诊断；电子显微镜；大疱性表皮松解症；基因；遗传学单克隆抗体。

当前每一种遗传性大疱性表皮松解症（EB）的亚型都是通过遗传模式和综合考虑临床表现、超微结构、免疫组化和分子学的检测结果来定义的。自从 1962 年根据电子显微镜下特征对 EB 做分型以来，随着流行病学、细胞生物学、免疫学、及分子生物学在大量已做过良好临床诊断的患者中的应用，我们又掌握了很多疾病自然史和发病机理的知识。

自 1988 年以来有过四次关于疾病诊断和分型的国际共识会议，其中最近的一次于 2007 年在奥地利维也纳召开。此后又发现了几种新的临床表现和致病基因。2013 年 6 月，一些顶级的 EB 专家聚集在英国伦敦，审核了本疾病的整体数据并修改了 EB 患者分型方法。新分型方法更多地关注每种亚型在分子层面的发病原因。

概要

- 自上次国际共识会议关于诊断和分型的建议在 2008 年出版之后，又发现了许多先天性大疱性表皮松解症的新基因和新临床表现。
- 提出了一种新的分类体系（“剥洋葱法”），依次考虑每位患者的 EB 类型、遗传模式、临床表现、免疫荧光抗原定位检测结果，及突变情况。
- 列举了每种确认 EB 亚型的典型临床表现，可供医生和研究人员使用。

主要 EB 类型

我们建议继续使用当前四种主要 EB 类型的名字：单纯型 EB（EBS），交界型 EB（JEB），营养不良型 EB（DEB），和金德乐综合征（KS），这样可以与几十年来的临床和基础医学文献保持连续性，防止患者，EB 支持团体，医护人员及其它临床工作者，政府机构和第三方保险公司有任何误解。修改这些名字基本上没有好处，并可能对患者的诊断和护理带来不利影响。

EBS 包括所有机械脆性和水疱局限在表皮内的所有 EB 亚型。上次修改 EB 分类系统时，根据表皮内裂隙的组织病理学位置，EBS 进一步划分为基底层上型和基底层型。以前有些人把 EBS 称为“epidermolytic”（译注：有表皮细胞破裂的意思），这种叫法不准确，因为在 EB 的任何一种类型和亚型中，细胞破裂都不是主要特征。JEB 包括所有水疱形成于皮肤交界处的中间部分，即基底膜区的透明板处的所有 EB 亚型。DEB（以前曾被称作“dermolytic” EB）包括所有水疱形成于真皮上部（即从下方紧贴着皮肤基底膜区的透明板）的 EB 亚型。最后，2008 年增加到 EB 中的金德乐综合征，描述了一种特殊的情况，其特征是 EB 中独特的症状（最典型的是光敏感）和水疱形成于基底膜区和/或基底膜下多个层次，而不像其他 EB 类型一样局限在一个层次内。

EB 的诊断测试

EB 的诊断测试和分型从使用免疫荧光抗原定位和/或电子显微镜观察新生水疱的皮肤裂隙深度开始。使用皮肤基底膜区结构分子或真皮内抗原的单克隆抗体可以进一步区分亚型，多数 EB 亚型的皮肤样本使用特定结构蛋白的抗体染色后颜色的深浅与正常皮肤不同（或完全缺失），反映了相应基因上的突变。2008 年出版的上一次共识报告中已经对每种 EB 亚型的免疫荧光和超微结构特点做了详细描述。

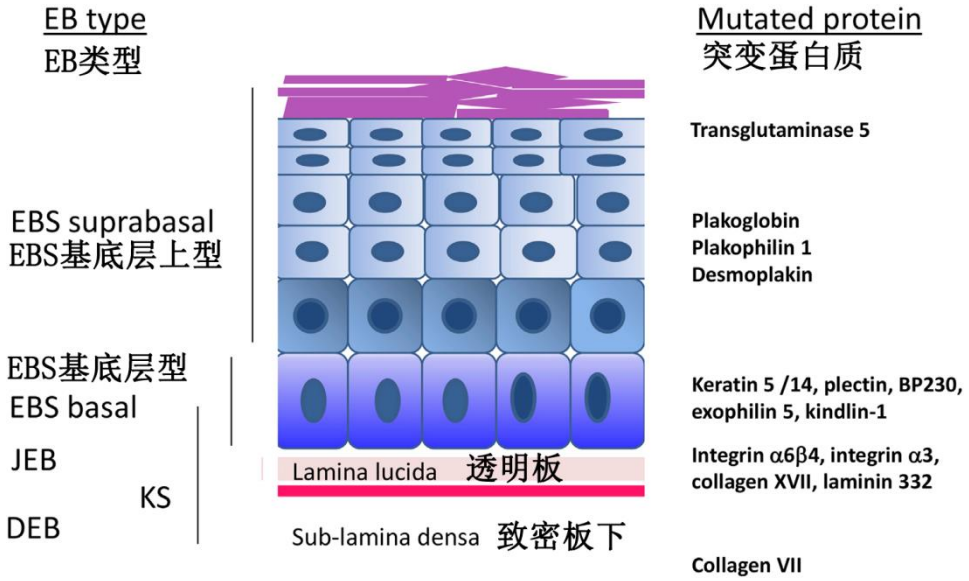

图 1. 关于表皮，皮肤基底膜区，与 EB 发病有关的特定蛋白的位置，和不同类型 EB 水疱形成的层次的示意图。示意图中展示了表皮的细胞层次，基底角化细胞，其上面是基底层上角化细胞层（棘层和颗粒层），外面被角质层（粉色）覆盖。表皮通过由透明板和致密板（红线）两层组成的基底膜和真皮连接。左侧显示了水疱形成的位置。基底层上型 EBS 的水疱位于表皮的中层或上层，取决于受突变影响的蛋白。基底层型 EBS 的裂隙在基底层角化细胞区。交界型 EB（JEB）的裂隙发生在透明板内。营养不良型 EB（DEB）的水疱发生在致密板下面的真皮上部。金德乐综合征（KS）的裂隙可能发生在基底层角化细胞中，透明板层或致密板下面。右侧显示了相关突变蛋白的位置。谷氨酰胺转移酶 5（transglutaminase ）位于表皮的最上层细胞处。斑珠蛋白（plakoglobin）和桥粒斑蛋白（desmoplakin）属于桥粒蛋白，分布在表皮各处，而斑菲素 1（plakophilin 1）主要在表皮的基底层上层表达。角蛋白（keratin）5 和 14，网蛋白（plectin），BP230，exophilin 5，和 kindlin-1 主要在基底层角化细胞中。整合素（integrin）α6β4，α3，和 XVII 型胶原（collagen）是跨膜蛋白，其细胞外的部分从基底角化细胞的浆膜散布到透明板。层粘连蛋白（laminin）332 是透明板蛋白。VII 型胶原是锚丝纤维的主要成分，分布在致密板下区域。

一旦确定了皮肤裂隙的层次和抗原染色的特征，如果可能并且可以负担的话我们建议继续做突变分析，因为这样才能做最准确的分型。未来当可以做分子治疗的时候，也可以为基因咨询提供关键的信息。现在，分子指纹是最精确的确定遗传模式的方式，使医生能准确的做遗传咨询。但是如果只根据突变分析预测临床预后，需要非常谨慎，因为环境因素和修饰基因会显著影响患者的严重程度和自然史，即使是同样的 EB 亚型或同一个家族其病情也会有明显不同。

缩略语	
BMZ:	基底膜区 basement membrane zone
BP:	天疱疮 bullous pemphigoid
DDEB:	显性遗传营养不良型大疱性表皮松解症 dominant dystrophic epidermolysis bullosa
DEB:	营养不良型大疱性表皮松解症 dystrophic epidermolysis bullosa
EB:	大疱性表皮松解症 epidermolysis bullosa
EBS:	单纯型大疱性表皮松解症 epidermolysis bullosa simplex
IFM:	免疫抗原定位 immunofluorescence antigen mapping
JEB:	交界型大疱性表皮松解症 junctional epidermolysis bullosa
RDEB:	隐性遗传营养不良型大疱性表皮松解症 recessive dystrophic epidermolysis bullosa

表 1. 大疱性表皮松解症的主要类型和亚型

皮肤裂隙位置	主要 EB 类型	主要 EB 亚型	靶向蛋白质
表皮内	EBS	基底层上型	Transglutaminase 5; plakophilin 1; desmoplakin; plakoglobin
		基底层型	Keratins 5 and 14; plectin; exophilin 5 (Slac2-b); bullous pemphigoid antigen 1
透明板内	JEB	JEB，泛发性	Laminin-332, collagen XVII; a6b4 integrin; a3 integrin subunit
		JEB，局限性	Collagen XVII; laminin-332; a6b4 integrin
致密板下	DEB	DDEB	Collagen VII
		RDEB	Collagen VII
多种位置	金德乐综合征	--	Fermitin family homolog 1 (kindlin-1)

DDEB, 显性遗传营养不良型大疱性表皮松解症；DEB, 营养不良型大疱性表皮松解症；

EB, 大疱性表皮松解症；EBS, 单纯型大疱性表皮松解症；
JEB，交界型大疱性表皮松解症；RDEB, 隐性遗传营养不良型大疱性表皮松解症。

“剥洋葱” 分型法

临床上对 EB 患者的分型最初基于患者和家系的历史及皮肤和皮肤外呈现或缺失的临床症状。此后，当做了更加复杂的实验室诊断之后，就可以更精确的对疾病类型做细分。和所有其它疾病一样，医生首先对 EB 患者做观察、询问、检查；做出诊断鉴别；然后如果需要的话做复杂度较高的实验室测试。鉴于近年来这组疾病在分子层面的研究进展和对做过可靠诊断的患者群体的临床观察，这种方法提出了一种简单但优雅的对 EB 做标准化命名和分类的方式。

和剥洋葱类似，我们建议对 EB 患者的分类和分亚型从划分到四种主要类型开始，分类依据是水疱的深度，表皮内是单纯型，基底膜中是交界型，基底膜下是营养不良型，混合模式是金德乐综合征（表 1 和*图 1*）。更深入的分类要考虑具体患者的临床表现特点，主要是皮损分布（局限性还是泛发性）和皮肤及粘膜疾病症状的相对严重程度。同时，有诊断意义的特殊皮肤外观（如旺盛的肉芽组织；斑驳色素沉着；假性并指等）也可以作为细分的依据。此后还可以根据遗传模式和（如果能诊断）致病基因再细分。确定致病基因可以先使用免疫组化技术（IFM，使用 EB 相关的单克隆抗体），再做突变分析（**表 2** 到**表 7**）。有些医院的 EB 研究人员选择不做 IFM 直接做分子测序。对临床症状明显的严重泛发性 RDEB，这是一种合理的方法，性价比高。不过当多个基因的突变可能产生相同症状的时候（如严重泛发性 JEB），考虑到当前对多个基因测序的时间和费用，多数 EB 研究人员不这样做。未来，对 EB 目标基因做大容量并行测序的费用显著降低以后，可能会使直接测序成为主流选择。如果没有分子学数据，对单独使用电镜确定皮肤裂隙层次的罕见患者，可以使用超微结构特征（如结构异常，锚丝纤维或半桥粒数量异常，或发现异常的角蛋白丝凝聚）做分类依据。

这种渐进的分类方法可以总结为以下步骤：主要 EB 类型 → 临床症状（严重程度和分布范围） → 遗传模式 → 裂隙位置的超微结构及相关结果 → 涉及的蛋白质（有或没有表中的 IFM 特点） → 涉及的基因及突变类型 → 具体的突变。

基于特殊的临床需要，在日常临床环境下可以使用剥洋葱法的简写法（例如，确定了突变类型之后，可以不写完整分类流程中的遗传模式和靶向蛋白）。我们也理解在轻微、中等和严重这些严重性等级之间有大量的重叠，有些“轻微”亚型的 EB 患者即使皮肤受累的面积不大也可能有重度残疾。这些名词仅用于在研究大数量患者群体时确定每一种主要和次要 EB 亚型的常见严重程度。

表 8 对一些主要的 EB 亚型对比了新推荐的命名法和 2008 年采用的命名法。

下面的临床场景解释了怎样诊断一名具体的患者。

1， 一名患者的水疱形成于表皮内，局限在手掌和脚底，家族病史符合常染色体显性遗传，最初将被诊断为局限性 EBS。一旦完成了突变验证，使用剥洋葱法做的最终诊断应该是：EBS，局限性，KRT5 突变（错意突变）。

2， 一名泛发水疱并且皮肤分层位于基底膜区透明板内的患儿将被诊断为泛发性 JEB。确认了特异性的临床表现（显著发育迟缓，严重贫血，旺盛的肉芽组织，上呼吸道受累和严重的口腔病变）及免疫荧光分析证实层粘连蛋白-332 缺失之后，诊断可以修改为严重泛发性 JEB，层粘连蛋白-332 缺失。一旦有了突变分析的结果，最终的分型将是：严重泛发性 JEB，层粘连蛋白-332 缺失，LAMA3 突变，特定突变类型（如：无意/无意突变）。

3， 一名泛发水疱并且水疱位于致密层下的成年患者最初可以分类为泛发性 DEB。上两代中有相同疾病的历史，提示显性遗传 DEB。最终的分型可能是：泛发性 DDEB，COL7A1 突变，特定突变类型（如：错义突变）

4， 一名严重泛发水疱，有瘢痕，水疱位于致密板下，发育迟缓，严重贫血，有显著指蹼形成，食道狭窄，无家族史的患儿最初将被分类为严重泛发性 RDEB。在完成 IFM 和突变分析后，最终的分型将是：严重泛发性 RDEB，VII 型胶原缺失，

COL7A1 无意/无意突变。

5， 一名临床症状符合反转性 RDEB 的患者最终分型为：反转性 RDEB，VII 型胶原减少，COL7A1 突变（即无意/错意突变）。

应该强调的是没有具体的突变类型信息并不妨碍做分型，因为剥洋葱法只是尽可能的一层层深入揭示具体患者的已知信息。例如，一名层粘连蛋白-332 染色减少但还缺少其它临床症状信息的 JEB 新生儿，在有其它信息之前可以先划分为泛发性 JEB，层粘连蛋白-332 减少。以前一些专家把这样的患者分类为中度泛发性 JEB 亚型，直到临床或实验室检测能提供更详细的分型信息。类似的，在突变分析前，一名全身皮肤和皮肤外的气管严重受累，皮肤伤口处 VII 型胶原染色缺失的常染色体隐性遗传患者会被划分为严重泛发性 RDEB，VII 型胶原缺失。一个值得关注的问题是尽管在疾病分型中包括具体的突变类型和突变位点可以使描述非常准确，患者隐私问题可能使某些情况下无法采用这个格式，比如在可以被患者及其医生和诊断实验室之外的人阅读的出版物中。

最后，我们理解在与患者和他们的转诊医生日常互动的过程中使用完整的命名可能会有些麻烦。我们将仍然说一名携带 COL7A1 无意/无意突变的严重患者为严重泛发性 RDEB。然而，每位患者精确的剥洋葱法亚型写法对其诊断提供了资料支持，并且将对临床试验、基础研究和成果发布有巨大的价值。

表 2. 单纯型大疱性表皮松解症主要亚型的形态学和分子学特征

EBS 类型	通常形成水疱的层次	受影响的蛋白和免疫荧光染色特征	突变基因
EBS，基底层上型①	表皮基底层外③	谷氨酰胺转移酶-5：正常，减少或缺失	TGM5
		桥粒斑蛋白（或其 C 端）：缺失或减少	DSP
		斑珠蛋白：减少或缺失	JUP
		斑菲素-1：减少或缺失	PKP1
EBS，基底层型②	表皮基底层	角蛋白 5 或 14：多数正常	KRT5，KRT14
		Exophilin 5（Slac2-b）：缺失	EXPH5
		网蛋白：缺失或减少	PLEC
		大疱性类天疱疮抗原-1（BPAG1；BP230）：缺失	DST

EBS，单纯型大疱性表皮松解症。

基底层上型 EBS 包括所有水疱产生于基底层角化细胞外面的 EBS 亚型。

① 已发现桥粒芯蛋白-3 上的一对等位无义突变与遗传性毛发稀少症（hereditary hypotrichosis）和复发性头皮疱疹（recurrent scalp vesicles）有关。

② KRT6C 突变引起有轻微甲改变的局部掌跖角化症和皮肤水疱。

③ 发生于角质层下的肢端皮肤剥脱综合征（acral peeling skin syndrome）可能也是由编码半胱氨酸蛋白酶抑制剂 A(CSTA)，N-acetylgalactosamine-4-O-sulfotransferase（CHST8），或 comeodesmosin （CDSN）的基因突变引起的（尽管后面两个与全身性皮肤剥脱有关）。

表 3. 单纯型大疱性表皮松解症的临床亚型

EBS 类型	EBS 亚型	靶向蛋白质
基底层上型	肢端皮肤剥脱综合征（APSS）*	谷氨酰胺转移酶 5
	浅表性 EBS（EBSS）*	未知$
	棘层松解性 EBS（EBS-acanth）*	桥粒斑蛋白，桥粒芯蛋白
	皮肤脆弱综合征*	
	-桥粒斑缺失（EBS-desmoplakin；皮肤脆弱-羊毛状发综合征）*	桥粒斑蛋白
	-桥粒斑缺失（EBS-desmoplakin；皮肤脆弱-桥粒斑缺失）*	桥粒斑蛋白
	-血小板亲和蛋白缺失（EBS-plakophilin；皮肤脆弱-外胚层发育不良综合征）*	血小板亲和蛋白 1
基底层型	EBS，局限性（EBS-loc）	K5；K14
	EBS，严重泛发性（EBS-gen sev）	K5；K14
	EBS，中度泛发性（EBS-gen imtermed）	K5；K14
	伴斑点状色沉 EBS（EBS-MP）*	K5
	EBS，移行性环状(EBS-migr) *	K5
	EBS，常染色体隐性遗传 K14（EBS-AR K14）*	K14
	伴肌肉萎缩 EBS（EBS-MD）	网蛋白
	伴幽门闭锁 EBS（EBS-PA）*	网蛋白，α6β4 整合素
	EBS-Ogna（EBS-Og）*	网蛋白
	EBS，常染色体隐性遗传 - BP230 缺失（EBS-AR BP230）*	大疱性类天疱疮抗原-1（BP230）
	EBS，常染色体隐性遗传 - exophilin 5 缺失（EBS-AR exophilin 5）*	Exophilin 5

EBS，单纯型大疱性表皮松解症。

* 罕见的亚型。

$ 最早诊断为这种类型的患者没有在编码谷氨酰胺转移酶 5 和 VII 型胶原的基因上检测到突变。

表 4. 交界型大疱性表皮松解症主要亚型的形态学和分子学特征

主要 JEB 类型		通常水疱形成位置	靶向蛋白质	蛋白质染色特点	突变基因
JEB，泛发性	JEB，严重泛发性（JEB-gen sev）	透明板内	层粘连蛋白-332	缺失或显著减少	LAMA3，LAMB3，LAMC2
	JEB，中度泛发性（JEB-gen intermed）	透明板内	层粘连蛋白-332	减少	LAMA3，LAMB3，LAMC2
			XVII 型胶原	缺失或减少	COL17A1
	伴幽门闭锁 JEB(JEB-PA）*①	透明板内	α6β4 整合素	缺失或显著减少	ITGB4，ITGA6
	JEB，迟发性（JEB-LO）*	透明板内，或无明显水疱	XVII 型胶原	减少或有但形态异常	COL17A1
	呼吸道及尿道受累 JEB（JEB-RR）*	透明板内	整合素 α3 亚基	缺失或正常	ITGA3
JEB，局限性	JEB，局限性（JEB-loc）*②	透明板内	XVII 型胶原	缺失或减少	COL17A1
			α6β4 整合素	减少	ITGB4
			层粘连蛋白-332	减少	LAMA3，LAMB3，LAMC2
	JEB，反转性（JEB-inv；JEB-I）*	透明板内	层粘连蛋白-332	减少	LAMA3，LAMB3，LAMC2
	JEB-LOC 综合征*	无水疱	层粘连蛋白-332，α3 链同种型	正常	LAMA3A③

JEB，交界型大疱性表皮松解症；LOC，喉-甲-皮肤。

* 罕见的亚型。

① 报道过极少数有 ITGB4 突变的 JEB 患者，全身皮肤受累，致死性的病程，但没有幽门闭锁。其中一个家族有一名带相同突变的患者有幽门闭锁。

② 不是所有带层粘连蛋白-332 突变的局限性 JEB 患者都有反转性临床表现。

③ 某些有 LAMA3 及其同种型 α3a（LAMA3A）的复合杂合突变的患者同时表现出中度泛发性 JEB 和 JEB-LOC 综合征的症状。

表 5. 营养不良型大疱性表皮松解症主要亚型的形态学和分子学特征

DEB 类型	形成水疱的层次	受影响的蛋白和免疫荧光染色特征	突变基因
DDEB（新生儿大疱性皮肤松解性之外的所有亚型）	真皮（致密层下）	VII 型胶原：正常或减少	COL7A1
DDEB 和 RDEB，新生儿大疱性皮肤松解性	真皮（致密层下）	VII 型胶原：基底角化细胞颗粒状染色，及疾病发作期沿 DEJ 染色减弱/缺失；年长后或无临床症状时 DEJ 染色正常	COL7A1
RDEB，严重泛发性	真皮（致密层下）	VII 型胶原：缺失或显著减少	COL7A1
RDEB，中度泛发性	真皮（致密层下）	VII 型胶原：减少	COL7A1
RDEB，局限性	真皮（致密层下）	VII 型胶原：减少或正常	COL7A1
RDEB，所有其它亚型	真皮（致密层下）	VII 型胶原：减少	COL7A1

DDEB，显性遗传营养不良型大疱性表皮松解症；DEB，营养不良型大疱性表皮松解症；DEJ，真皮表皮交界；RDEB，隐性遗传营养不良型大疱性表皮松解症。

表 6. 营养不良型大疱性表皮松解症的临床亚型

DEB 主要类型	所有亚型	靶向蛋白质
DDEB	DDEB，泛发性（DDEB-gen）	VII 型胶原
	DDEB，肢端性（DDEB-ac）*	
	DDEB，胫前性（DDEB-pt）*	
	DDEB，痒疹性（DDEB-pr）*	
	DDEB，甲性（DDEB-na）*	
	DDEB，新生儿大疱性皮肤松解性（DDEB-BDN）*	
RDEB	RDEB，严重泛发性（RDEB-gen sev）	VII 型胶原
	RDEB，中度泛发性（RDEB-gen intermed）	VII 型胶原
	RDEB，反转性（RDEB-inv，RDEB-I）	
	RDEB，局限性（RDEB-loc）*	
	RDEB，胫前性（RDEB-pt）*	
	RDEB，痒疹性（RDEB-pr）*	
	RDEB，向心性（RDEB-ce）*	
	RDEB，新生儿大疱性皮肤松解性（RDEB-BDN）*	

DDEB，显性遗传营养不良型大疱性表皮松解症；DEB，营养不良型大疱性表皮松解症；RDEB 隐性遗传营养不良型大疱性表皮松解症。

* 罕见的亚型。

表 7. 大疱性表皮松解症主要亚型已知的突变类型

EB 类型	EB 亚型	突变基因	突变类型
EBS	EBS，基底层上型	TGM5	MS，Del，Indels
		DSP	NS, Del, MS
		PKP1	Spl, NS, Del, Indels, Ins
		JUP	NS, Spl
	EBS，基底层型	KRT5	MS, Del, Spl, NS, Indels
		KRT14	MS, Del, NS, Spl, Indels, Ins
		EXPH5	Del, NS, Ins
		PLEC	NS, Del, Ins, Spl, Indels, MS
		DST	NS
JEB	JEB，严重泛发性	LAMA3	NS, Del, Spl
		LAMB3	NS, Del, Spl, Ins
		LAMC2	NS, Del, Spl, Indels
	JEB，泛发/局限	LAMA3	MS, NS, Spl, Ins
		LAMB3	MS, NS, Spl, Del, Ins, Indels
		LAMC2	NS, Del, Indels, Ins, Spl
	JEB，迟发性	COL17A1	MS
	JEB，幽门闭锁性	ITGB4	NS, MS, Del, Spl, Ins, Indels
		ITGA6	Del, MS, NS, Spl
	JEB，LOC 综合征	LAMA3A	Ins, NS
DEB	RDEB，严重泛发性	COL7A1	NS, Del, Spl, Ins, Indels, MS
	RDEB，泛发/局限	COL7A1	MS, NS, Del, Spl, Ins, Indels
	DDEB（各种亚型）	COL7A1	MS, Spl, Del
金德乐综合征	金德乐综合征	FERMT1 (KIND1)	NS, Del, Spl, Ins, Indels

Del，删除；DDEB，显性遗传营养不良型大疱性表皮松解症；DEB，营养不良型大疱性表皮松解症；EB，大疱性表皮松解症；EBS，单纯型大疱性表皮松解症；Indels，小段删除/插入；Ins，插入；JEB，交界型大疱性表皮松解症；LOC，喉-甲-皮肤；MS，错义突变；NS，无义突变； RDEB，隐性遗传营养不良型大疱性表皮松解症；Spl，剪切位点突变。

在很多隐性遗传的案例中，一个人呈现出两个不同的突变（复合杂合子）。这个表描述了常见的突变图样，但并未穷尽（来源： Human Gene Mutation Database Professional 2013.2 [http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php]）。为了简化，一些特别罕见的突变图样没有包括在内。

值得注意的是，使用 gene panel 并行测序或外显子测序的新技术可以同时扫描多个基因上的突变。随着使用变多价格降低，他们有望至少取代一部分当前诊断 EB 基因的方法。

表 8. 2008 年命名法和“剥洋葱”法的对比，代表性的例子

旧名字（2008 年的建议）	2013 年“剥洋葱”命名法
EBS，局限性	局限性 EBS，角蛋白 5 和 14 染色正常，KRT5 或 KRT14 突变（突变类型）
EBS，Dowling-Meara	严重泛发性 EBS，角蛋白 5 和 14 染色正常，KRT5 或 KRT14 突变（突变类型）
EBS，其它泛发性	中度泛发性 EBS，角蛋白 5 和 14 染色正常，KRT5 或 KRT14 突变（突变类型）
EBS-MP	EBS-MP，角蛋白 5 染色正常，KRT5 突变（突变类型）
JEB，Herlitz	严重泛发性 JEB，层粘连蛋白-332 缺失，或 XVII 型胶原染色减少，LAMA3，LAMB3，LAMC2 或 COL17A1 突变（突变类型）
RDEB，严重泛发性	严重泛发性 RDEB，VII 型胶原缺失，COL7A1 突变（突变类型）
RDEB，其它泛发性	中度泛发性 RDEB，VII 型胶原染色减少，COL7A1 突变（突变类型）
RDEB-BDN	RDEB-BDN，表皮内 VII 型胶原颗粒状染色，COL7A1 突变（突变类型）
DDEB 泛发性	泛发性 DDEB，VII 型胶原染色正常，COL7A1 突变（突变类型）

BDN，新生儿大疱性表皮松解；DDEB，显性遗传营养不良型大疱性表皮松解症；EBS，单纯型大疱性表皮松解症；JEB，交界型大疱性表皮松解症；MP，斑驳色素沉淀；RDEB，隐性遗传营养不良型大疱性表皮松解症。

疾病亚型不再使用人名及其它修改

从 1886 年第一次描述 EB 开始，当识别出新的表现型时，通常的做法是用发现者的名字来命名。在命名罕见的症状和外科手术时，很多医药及手术领域有类似的习惯做法。尽管有些人名能让我们迅速想起特定的临床表现并且这是对当初敏锐地识别出这种症状的人的致敬，人名命名法缺少对病情的直接描述，当其他医生不是本领域的专家时，不同但相关疾病之间的比较变的非常困难。因此很多作者和杂志不建议继续使用人名命名法。

在上一次共识报告中，我们建议停用一些人名并代之以描述性的名词，包括 Weber-Cockayne，Koebner，Hallopeau-Siemens，和 Bart（分别改为局限性 EBS，其它泛发性 EBS，严重泛发性 RDEB 和伴先天性皮肤缺损的 EB）。命名为 Cockayne-Touraine 和 Pasini 的亚型从显性遗传 DEB 中取消了，因为临床和分子学的数据逐渐表明不存在这种区别。为了一致性，我们建议取消所有 EB 人名亚型命名。唯一的例外是金德乐综合征和 EBS-Ogna，因为没有更好的名字。JEB Herlitz 将改成严重泛发性 JEB，EBS Dowling-Meare 将改成严重泛发性 EBS。**表 9** 列举了此前使用人名的所有 EB 亚型的旧名和新名。在临床表现汇总表中我们也列出了每种亚型最常用的旧名字，方便阅读旧文献时对照。我们明白一些医生会选择继续使用旧的名字。我们在这篇共识报告中推荐的修改因此只是主流专家的建议，这些专家中有医生和基础研究人员，他们接诊，研究并治疗了全球大量 EB 患者。

在 2008 年取消人名 EB 亚型的时候，我们用了“其它泛发性”这个名词来涵盖全身发病但没有严重泛发性患者的表现型和实验室检测结果的患者。为了进一步清晰化并避免使用“其它”这种尴尬的名称，名称中带有“其它泛发性”字样的亚型将被改为“中度泛发性”，以与严重泛发性相区别。我们同时建议废除对棘层松解的 EBS 患者使用“致死性”这种说法。尽管 JEB Herlitz 亚型患者经常会在婴儿期或童年早期死亡，使用“致死性”这种说法并没有什么好处，白白增加了患儿家长的焦虑。

表 9. 对以前用人名命名的 EB 亚型的建议用名

使用人名的旧名字	新名
EBS，Weber-Cockayne	局限性 EBS
EBS，Dowling-Meara	严重泛发性 EBS
EBS，Koebner	中度泛发性 EBS
JEB，Herlitz	严重泛发性 JEB
JEB，non-Herlitz	中度泛发性 JEB
DDEB，Cockayne-Touraine 和 Pasini	泛发性 DDEB
RDEB，Hallopeau-Siemens	严重泛发性 RDEB
RDEB，non- Hallopeau-Siemens	中度泛发性 RDEB
Bart 综合征	伴先天性皮肤缺损的 EB

DDEB，显性遗传营养不良型大疱性表皮松解症；EB，大疱性表皮松解症；EBS，单纯型大疱性表皮松解症；JEB，交界型大疱性表皮松解症；RDEB，隐性遗传营养不良型大疱性表皮松解症。

修改后的 EB 亚型临床和实验室检查总结

表 10 到**表 13** 总结了每种主要 EB 亚型的临床表现。 **表 14** 到**表 26** 是罕见亚型的临床表现。尽管已经想方设法去保证每种亚型的描述尽量正确，我们仍认识到未来会有新的临床表现或并发症的报道，同时同一亚型的患者症状会有差异。只要有可能，我们会在表格的脚注中描述不同的观察结果。有时在有相同突变的一个家族中会发现总体严重程度和临床表现截然不同的患者，这可能是环境的影响，也可能是表观遗传学的影响，或者修饰基因的影响。尽管这些表格呈现了我们对每种主要和次要亚型患者的最好的综合认识，某些个体患者仍会有不同的表现。在评估一名具体患者的时候应该把这些内容当做指南而不是绝对的表现型标准。

其它报道过但未采纳的 EB 亚型

最近的出版物中有一些案例报道，基于一名或很少几名患者的研究，建议存在其它 EB 亚型。我们审阅了每一个报道，一些有充分资料应该作为新亚型的已经整合进当前的方案了。另外一些还需要等待更严格的证实。比如，有报道 2 名儿童有胫前性 EB 合并肾病，发现在编码 CD151 的基因上有突变，这是一种跨膜四蛋白家族的成员，已知是构成半桥粒的成分。我们核对可获得的信息之后，没有找到电镜和免疫荧光数据，因此无法证实水疱在皮肤基底膜区的精确位置，无法区分 JEB 和 DEB。胫前性 EB 是 DEB 的一种，所以这是一个重要问题。希望更精确的描述可以解决这个问题。另外有关于一个家族中多名患者因为编码 桥粒上糖蛋白 桥粒胶蛋白-3 的 DSC3 基因上的纯合无意突变导致水疱的报道，但是没有确切的临床或组织病理证据证明有水疱;临床照片显示少毛和毛发角化病，组织病理显示温和的毛囊栓。到目前为止还没有足够的组织或其它实验室研究充分支持诊断为 EB。

为了将来包括到修订的分类方案中，任何新的 EB 亚型建议需要有充分的临床，超微结构，免疫组化，及最好有分子特征描述来证明这是一种与以前描述过的 EB 亚型充分不同的类型。

总结

本 EB 类型修订版增加了几种新的亚型。只要有可能，我们就把人名替换成了描述性的名词。希望我们建议的系统性剥洋葱法，依次使用临床，免疫组化，和分子特征描述，将对临床医生和研究人员都有好处，并且可以兼容未来的发现。

作者们感谢国际 DEBRA 一直以来对基础和临床研究的慷慨支持，对国际 EB 研讨会（包

括本次会议）的支持，各 DEBRA 成员机构，以及全球几千名患者，他们几十年来的坚忍，忠诚和合作使本共识报告所仰赖的数据收集成为可能。

参考文献

略（请参阅原文）。

表 10. 局限性、严重泛发性和中度泛发性单纯型大疱性表皮松解症临床总结

	EBS，局限性	EBS，严重泛发性	EBS，中度泛发性
曾用名（人名）	Weber-Cockayne	EBS, Dowling-Meara；疱疹样 EBS	其它泛发性 EBS；非 Dowling-Meara EBS；EBS, Koebner
遗传方式	常染色体显性遗传	常染色体显性遗传	常染色体显性遗传
发病时间（一般）	童年早期	出生	出生
皮损分布（主要）	手掌和脚掌	泛发（手脚掌相对不多）	泛发
皮损表现（频率*）			
水疱	4+	4+	4+
粟丘疹	罕见	1-2+	1+
萎缩性瘢痕	罕见	2+	1+
甲营养不良或缺失	不常见	2+	1-2+
肉芽组织	无	无	无
头皮异常	无	无	无
皮肤角化症（手脚掌）	局部（部分成年患者）	通常是弥散性	局部
其它	无	疱疹样水疱，EB 痣（罕见）	RB 痣（罕见）
水疱易发性	常见	常见	常见
皮肤外的受累*			
贫血	无	各异	无
发育迟缓	无	常见	无
口腔软组织异常	大约 25%的婴儿有溃疡	常见	各异
牙釉质发育不良	无	无	无
龋齿	正常频率	正常频率	正常频率
消化道	无	2+（便秘）	无
尿道生殖道	无	无	无
眼睛	无	无	罕见
假性并指	无	无	无
呼吸道	无	不常见	无
30 岁时的风险			
鳞状细胞癌	无	无	无
恶性黑素瘤	无	无	非常罕见
基底细胞瘤	无	无	无
EB 相关的死亡	无	不常见	无

EB，大疱性表皮松解症；EBS，单纯型大疱性表皮松解症。

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

表 11.严重泛发性，中度泛发性和局限性交界型大疱性表皮松解症临床总结

	JEB，严重泛发性	JEB，中度泛发性	JEB，局限性
曾用名（人名）	JEB，Herlitz	JEB,非 Herlitz 泛发性;JEB，其它泛发性；GABEB	无
遗传方式	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传
发病时间（一般）	出生	出生	出生
皮损分布（主要）	泛发	泛发	局部
皮损表现（频率*）			
水疱	4+	3-4+	2+
粟丘疹	2+	1-2+	1+
萎缩性瘢痕	3+	2-3+	无
甲营养不良或缺失	4+	2-4+	4+
肉芽组织	4+	无或罕见	无
头皮异常	2+	弥散性无疤痕或疤痕性脱发	无
皮肤角化症	无	无或局部$	无
其它	无	EB 痣	无
水疱易发性	4+	2-4+	2+
皮肤外的受累*			
贫血	4+	无-2+	无
发育迟缓	4+	无-2+	无
口腔软组织异常	4+	1-3+	1+
牙釉质发育不良	4+ $	4+	4+
龋齿	广泛	广泛	广泛
消化道	3+	无-2+ §	无
尿道生殖道	2+	无-2+	无
眼睛	3+	无-2+	无
假性并指	1+	无 §	无
呼吸道	3+	无-2+	无
其它	青春期延迟	无 §	无
30 岁时的风险			
鳞状细胞癌	不常见	2+ ‖	无
恶性黑素瘤	无	无	无
基底细胞瘤	无	无	无
EB 相关的死亡	4+#	1+#	无

EB，大疱性表皮松解症；GABEB，泛发萎缩性良性大疱性表皮松解症；JEB，交界型大疱性表皮松解症。

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

$ 携带 LAMA3 无义突变的患者有牙釉质缺陷。类似的，JEB 的小鼠模型显示 COL17A1 对牙釉质的形成有关键作用。

§极少的患者有假性并指，蛋白流失性肠病，严重的发育停滞，出生体重轻，及早夭。

‖ 严重泛发性 JEB 患鳞状细胞癌的累计风险估计为 18%（美国的国家 EB 资料库数据）。而根据荷兰格罗宁根的横断面分析，大约 25%的中度泛发性 JEB 患者身上发现了这些肿瘤。

严重泛发性和中度泛发性 JEB 患者在 2 岁之前有大约一半死亡，严重泛发性患者随年龄增长累计死亡率继续升高。这两种亚型在婴儿期和童年早期死亡原因很多，最常见的是败血症，上呼吸道闭塞，发育停滞（主要是严重泛发性 JEB）。

表 12. 显性遗传 DEB，严重泛发性 RDEB 和中度泛发性 RDEB 临床总结

	DDEB，泛发性	RDEB，严重泛发性	DDEB，中度泛发性
曾用名（人名）	Pasini; Cockyane-Touraine	Hallopeau-Siemens	非 Hallopeau-Siemens; RDEB，其它泛发性
遗传方式	常染色体显性遗传	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传
发病时间（一般）	出生	出生	出生
皮损分布（主要）	泛发	泛发	泛发
皮损表现（频率*）			
水疱	2-3+	4+	3-4+
粟丘疹	3+	4+	3-4+
萎缩性瘢痕	3-4+	4+	3-4+
甲营养不良或缺失	4+	4+	4+
肉芽组织	无	慢性伤口中常见	不常见
头皮异常	2+	3+	2+
皮肤角化症	无	无	无
其它	白色丘疹样皮损（各异）	EB 痣	EB 痣
水疱易发性	各异	高	高
皮肤外的受累*			
贫血	1+	4+	2+
发育迟缓	罕见	4+	2+
口腔软组织异常	3+	4+	3-4+
牙釉质发育不良	无	无 §	无
龋齿	正常频率	严重	频率升高
消化道	2+	4+	3-4+
尿道生殖道	罕见	不常见	罕见
眼睛	1+	3+	2+
假性并指	罕见$	4+	各异$
呼吸道	无	无	无
其它	无	肾小球性肾炎，肾淀粉样病变；IgA 肾病；CRF；心肌病；青春期延迟；骨质疏松	无
30 岁时的风险			
鳞状细胞癌	无 ξ	3+ ‖	2+ ‖
恶性黑素瘤	无	1+¶	无
基底细胞瘤	无	无	无
EB 相关的死亡	无	4+#	2+#

CRF，慢性肾衰竭；DDEB，显性遗传营养不良型大疱性表皮松解症；EB，大疱性表皮松解症；GABEB，泛发萎缩性良性大疱性表皮松解症；RDEB，隐性遗传营养不良型大疱性表皮松解症。

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

$ 当发生时，通常只是一部分手指或局部有指蹼。而严重泛发性 RDEB 的畸形通常更严重，最终所有手指融合，显著弯曲，骨头被吸收。

§注意，最近在严重泛发性 RDEB 小鼠模型的牙齿上用扫描电子显微镜发现了牙釉质发育不良。尽管在人类临床中还没有记录到像 JEB 一样的情况，这种微观缺陷可能解释了这些患者在童年容易发生严重龋齿的原因。

ξ数据来自美国国家 EB 资料库。

‖尽管有很少几例早期发病的报道，美国国家 EB 资料库项目的数据显示严重泛发性和中度泛发性 RDEB 亚型患者皮肤鳞状细胞癌的累计发病率在十五六岁以后才开始出现和上升，严重泛发性 RDEB 更突出。多数严重泛发性 RDEB 患者在诊断出鳞状细胞癌并手术切除原发肿瘤后的 5 年内因癌转移而死亡。

¶ 在这种 RDEB 亚型中有罕见的 12 岁时发生的报道，此后累计风险没有增加。

除了很少婴儿期死于败血症的案例之外，严重泛发性和中度泛发性 RDEB 患者成年前死亡的风险主要是少年阶段的鳞状细胞癌。一小部分患者也可能死于慢性肾衰竭。

表 13. 金德乐综合征临床总结　表 14. 肢端皮肤剥脱综合征临床总结

	金德乐综合征	肢端皮肤剥脱综合征#
遗传方式	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传
发病时间（一般）	出生	婴儿期或童年
皮损分布（主要）	泛发	手脚（手脚掌和背面）
皮损表现（频率*）		
水疱	童年 3+；成年 1+	罕见溃疡$
粟丘疹	罕见-1+	无
萎缩性瘢痕	3+	无
甲营养不良或缺失	2+	无
肉芽组织	1+	无
皮肤角化症	有	无$
其它	皮肤异色症；光敏干；皮肤萎缩；骨异常（罕见）	皮肤剥脱
水疱易发性	各异	各异，温暖潮湿的环境中严重
皮肤外的受累*		
贫血	有时	无
发育迟缓	无	无
口腔软组织异常	常见；牙龈发育不良	罕见溃疡 $
牙釉质发育不良	无	无
龋齿	频率增加	无
消化道	结肠炎（可能很严重）；食道炎和食道狭窄	无
尿道生殖道	1+（尿道狭窄）	无
眼睛	睑外翻	无
假性并指（或手指逐渐变细）	2+	无
呼吸道	无	
风险		无
鳞状细胞癌	增加（30 岁以后）	无
恶性黑素瘤	无	无
基底细胞瘤	无	无
本病相关死亡	不常见	

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

基于最初报道的德国弗莱堡的 27 名患者中的发现，经其它地区的患者数据验证。这一 EB 亚型占德国弗莱堡地区随访的没有 KRT5 和 KRT14 突变的单纯型 EB 患者中的大多数。

$ 在伦敦的一些肢端皮肤剥脱综合征患者少量发现有口腔水疱和表皮角化。在同一些患者中，发现了 2+的皮肤水疱。

表 15. 浅表性 EBS 和棘层松解性 EBS 临床总结

	EBS，浅表性$	EBS，棘层松解性（DSP 突变）	EBS，棘层松解性（JUP 突变）
遗传方式	未知	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传
发病时间（一般）	出生	出生	出生
皮损分布（主要）	泛发	泛发	泛发
皮损表现（频率*）			
水疱	浅表溃疡，无水疱	渗出性溃疡，无水疱	渗出性溃疡，无水疱
粟丘疹	无	无	无
萎缩性瘢痕	无	无	无
甲营养不良或缺失	无	4+	4+
肉芽组织	无	无	无
头皮异常	无	脱发	脱发
皮肤角化症	无	无	无
其它	炎症后色素减退	新生儿牙齿	感染
水疱易发性	薄纸片样剥脱	薄纸片样剥脱	薄纸片样剥脱
皮肤外的受累*			
贫血	罕见	无	有
发育迟缓	无	无	无
口腔软组织异常	无	溃疡	无
牙釉质发育不良	无	无	无
龋齿	正常频率	无	无
消化道	无	有	无
尿道生殖道	无	有	无
眼睛	无	无	无
假性并指	无	无	无
呼吸道	无	有	无
其它	无	心肌病	感染
30 岁时的风险			
鳞状细胞癌	无	无	无
恶性黑素瘤	无	无	无
基底细胞瘤	无	无	无
EB 相关的死亡	无	有#	有#

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

$ 基于最初描述完备的先证者。随后，其他常染色体显性遗传的家系证明是 DDEB。

棘层松解性 EBS 患者通常在婴儿期死亡。因此，如果这样的儿童能长到几岁大，在其他严重的 EB 亚型中一般较大儿童才会出现的皮肤外并发症（如贫血）的可能性无法完全排除。现在关于这一罕见亚型的案例报道还太少。

表 16. EBS 皮肤脆弱综合征临床总结

	皮肤脆弱-羊毛状发综合征（DSP 突变）	皮肤脆弱-外胚层发育不良综合征（PKP1 突变）	皮肤脆弱-桥粒斑缺失（JUP 突变）
遗传方式	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传
发病时间（一般）	出生或婴儿早期	出生	出生
皮损分布（主要）	泛发	泛发	泛发
皮损表现（频率*）			
水疱	浅表溃疡，结痂，无水疱	浅表溃疡，结痂，水疱不常见	2+溃疡
粟丘疹	无$	无	无
萎缩性瘢痕	无$	无	无
甲营养不良或缺失	2+	4+	4+
肉芽组织	无	无	无
头皮异常	头发稀疏，羊毛状	头发稀疏，羊毛状	头发稀疏，羊毛状
皮肤角化症	局部，点状或条纹，有开裂	局部，有开裂	局部，有开裂
其它	伸肌上毛囊性角化过度	口周开裂；漩涡状鳞状溃疡	
水疱易发性	各异	各异	各异
皮肤外的受累*			
贫血	1+	无	无
发育迟缓	1+	2+	无
口腔软组织异常	溃疡	舌头开裂	无
牙釉质发育不良	无	无	无
龋齿	正常频率	正常频率	正常频率
消化道	无	便秘‖	无
尿道生殖道	无	无	无
眼睛	#	#	无
假性并指	无	无	无
呼吸道	罕见的沙哑，喘鸣	无	无
其它	心肌病	无	？心肌病
30 岁时的风险			
鳞状细胞癌	无	无	无
恶性黑素瘤	无	无	无
基底细胞瘤	无	无	无
（各种原因的）死亡	未知§	未知	未知§

？关于此前的文献中对这种症状的描述是否正确有争议。

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

$ 在一名患者脚踝处表皮发育不良的位置有粟丘疹和萎缩性瘢痕。

‖一名患者有食道狭窄。

睑炎；睫毛稀疏或缺失。

§心肌病的发生可能是渐进的并可能导致死亡，但多数报道的案例还是儿童。

表 17. 常染色体隐性遗传 EBS-K14，Ogna，和移行性环状 EBS 临床总结

	常隐 EBS-K14	EBS-Ogna	EBS-移行性环状
遗传方式	常染色体隐性遗传	常染色体显性遗传	常染色体显性遗传
发病时间（一般）	出生	出生	出生
皮损分布（主要）	泛发；肛门生殖器	主要在肢端；可能广泛分布	泛发
皮损表现（频率*）			
水疱	3+	3+	4+
粟丘疹	罕见	无	无
萎缩性瘢痕	1+	无	无
甲营养不良或缺失	2+	甲增厚	1+
肉芽组织	无	无	无
头皮异常	无	无	无
皮肤角化症（手脚掌）	局部	无	无
其它	鱼鳞斑；EB 痣（罕见）	？容易擦伤$	移行性环状红疹；褐色炎症后色素沉着
水疱易发性	3+	2+	各异
皮肤外的受累*			
贫血	1+	无	无
发育迟缓	2+	无	无
口腔软组织异常	3+	无	无
牙釉质发育不良	无	无	无
龋齿	1+	正常频率	正常频率
消化道	2+（便秘）	无	无
尿道生殖道	1+	无	无
眼睛	无	无	无
假性并指	无	无	无
呼吸道	无	无	无
30 岁时的风险			
鳞状细胞癌	无	无	无
恶性黑素瘤	无	无	无
基底细胞瘤	无	无	无
EB 相关的死亡	无	无	无

？关于此前的文献中对这种症状的描述是否正确有争议。

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

$ 尽管历史上 EBS-Ogna 患者报道过容易擦伤，其后的一些患者群体没有证实这一点，提示这一现象可能不是这种疾病的有效临床标志，很可能是无关的意外发现。

表 18. 伴斑点状色沉，伴肌营养不良，伴幽门闭锁 EBS 临床总结

	伴斑点状色沉 EBS	伴肌营养不良 EBS	伴幽门闭锁 EBS
遗传方式	常染色体显性遗传	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传
发病时间（一般）	出生	出生时可有水疱；肢端更显著；从儿童到成年期有肌营养不良	出生
皮损分布（主要）	泛发	泛发	泛发
皮损表现（频率*）			
水疱	4+	4+	4+
粟丘疹	罕见	2+	无
萎缩性瘢痕	无	2-3+	2-3+
甲营养不良或缺失	1+	4+	无
肉芽组织	无	无	无
头皮异常	无	无	无
皮肤角化症（手脚掌）	1+局部	点状或局部	无
其它	斑点或网状棕色沉积	无	广泛的先天性皮肤缺损
水疱易发性	各异	各异	常见
皮肤外的受累*			
贫血	无	1+	3+
发育迟缓	无	1+	3+
口腔软组织异常	无	1-2+	3+
牙釉质发育不良	无	1-2+	无
龋齿	正常频率	正常频率	正常频率
消化道	无	罕见	4+（幽门闭锁）
尿道生殖道	无	罕见	无
眼睛	无	下垂	无
假性并指	无	无	无
呼吸道	无	2+（颗粒组织/狭窄）	无
其它	无	肌无力	耳廓和鼻翼畸形；关节挛缩；隐睾症
30 岁时的风险			
鳞状细胞癌	无	无	无
恶性黑素瘤	无	无	无
基底细胞瘤	无	无	无
EB 相关的死亡	无	1-2+	3+

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

表 19 常染色体隐性遗传－BP230 缺失 EBS 临床总结 表 20 exophilin 5 缺失 EBS 临床总结

	BP230 缺失 EBS	exophilin 5 缺失 EBS
遗传方式	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传
发病时间（一般）	出生或儿童期	出生或婴儿期
皮损分布（主要）	肢端	泛发
皮损表现（频率*）		
水疱	2+	结痂，水疱
粟丘疹	无	无
萎缩性瘢痕	无	无
甲营养不良或缺失	1+	无
肉芽组织	无	无
皮肤角化症	无	无
其它	无	轻度斑点状色沉
水疱易发性	中度	中度
皮肤外的受累*	$	
贫血	无	无
发育迟缓	无	无
口腔软组织异常	无	无
牙釉质发育不良	无	无
龋齿	正常频率	正常频率
消化道	无	无
尿道生殖道	无	无
眼睛	无	无
假性并指	无	无
呼吸道	无	无
其它	+	
30 岁时的风险		
鳞状细胞癌	未知	未知
恶性黑素瘤	未知	未知
基底细胞瘤	未知	未知
EB 相关的死亡	未知	未知

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

$ 一个案例报道中有神经症状，可能与并存的 CADASIL 综合征有关（cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy，常染色体显性遗传大脑动脉病伴皮质下梗死脑白质病）

表 21 伴幽门闭锁 JEB 和反转型 JEB 临床总结

	伴幽门闭锁 JEB	反转型 JEB
遗传方式	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传
发病时间（一般）	出生	出生
皮损分布（主要）	泛发	（腋窝、大腿根等）对擦部位
皮损表现（频率*）		
水疱	4+	3+
粟丘疹	1+	1+
萎缩性瘢痕	3+	3+
甲营养不良或缺失	3+	3+
肉芽组织	无	无
皮肤角化症	无	无
其它	可能伴随大面积表皮缺失	无
水疱易发性	常见	常见
皮肤外的受累*		
贫血	各异	无
发育迟缓	各异	无
口腔软组织异常	各异	各异
牙釉质发育不良	有	有
龋齿	严重	频率增高
消化道	4+（幽门，十二指肠，或肛门闭锁）	2+
尿道生殖道	多种先天性畸形；获得性畸形$	无
眼睛	各异	未知
假性并指	无	无
呼吸道	无	无
其它	幼稚耳	无
30 岁时的风险		
鳞状细胞癌	无	无
恶性黑素瘤	无	无
基底细胞瘤	无	无
EB 相关的死亡	4+	无

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

$ 息肉状膀胱壁损伤；出血性膀胱炎；尿道狭窄。

表 22 迟发性 JEB 和喉-甲-皮肤综合征 JEB 临床总结

	迟发性 JEB	喉-甲-皮肤综合征 JEB
遗传方式	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传
发病时间（一般）	青年期或更晚	出生
皮损分布（主要）	各异	面部和脖子多发
皮损表现（频率*）		
水疱	4+	2+，有溃疡
粟丘疹	4+	1+
萎缩性瘢痕	2+	2+
甲营养不良或缺失	2+	4+
肉芽组织	无	3+
皮肤角化症	轻微	无
其它	多汗；皮纹缺失	旁遮普省发病率高
水疱易发性	各异	1+
皮肤外的受累*		
贫血	无	1+
发育迟缓	无	1+
口腔软组织异常	各异	4+喉部
牙釉质发育不良	有	3+
龋齿	正常频率	2+
消化道	无	无
尿道生殖道	无	1+
眼睛	无	4+结膜；眼睑肉芽肿；睑球粘连
假性并指	无	无
呼吸道	无	4+
30 岁时的风险		
鳞状细胞癌	无	无
恶性黑素瘤	无	无
基底细胞瘤	无	无
EB 相关的死亡	无	常见

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

表 23 呼吸道及尿道受累 JEB 临床总结

	呼吸道及尿道受累 JEB
遗传方式	常染色体隐性遗传
发病	出生时或出生后很快发生呼吸道和肾受累；生后第一个月出现皮肤症状
皮损分布（主要）	腿，臀部
皮损表现（频率*）	
水疱	2+
粟丘疹	无
萎缩性瘢痕	无
甲营养不良或缺失	2+
肉芽组织	无
皮肤角化症	无
其它	溃疡 1+
水疱易发性	各异
皮肤外的受累*	
贫血	4+
发育迟缓	4+
口腔软组织异常	无
牙釉质发育不良	不适用
龋齿	不适用
消化道	无
肾和尿道生殖道	先天性肾病综合征
眼睛	无
假性并指	无
呼吸道	严重的呼吸窘迫，间质性肺病
30 岁时的风险	
鳞状细胞癌	不适用
恶性黑素瘤	不适用
基底细胞瘤	不适用
EB 相关的死亡	生后一个月内

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

表 24. 局限性 DDEB 和 RDEB，胫前性 DDEB 和 RDEB，痒疹性 DEB 临床总结

	局限性 DDEB 和 RDEB	胫前性 DDEB 和 RDEB	痒疹性 DEB
遗传方式	显性/隐性	显性/隐性	显性/隐性
发病时间（一般）	出生或婴儿期	出生或婴儿期	多种情况，从婴儿到成年
皮损分布（主要）	手脚	颈前；手脚；（指趾）甲	泛发或局部
皮损表现（频率*）			
水疱	4+	4+	4+
粟丘疹	4+	4+	4+
萎缩性瘢痕	4+	4+	4+
甲营养不良或缺失	3+	4+	4+
肉芽组织	无	无	无
头皮异常	无	无	无
皮肤角化症（手脚掌）	罕见（条纹）	无	无
其它	无	苔癣样丘疹或斑块，或萎缩性斑块	严重的痒疹
水疱易发性	各异	各异	各异
皮肤外的受累*			
贫血	无	无	罕见
发育迟缓	无	无	罕见
口腔软组织异常	1+	1+	1+
牙釉质发育不良	无	无	无
龋齿	正常频率	正常频率	正常频率
消化道	无	无	无
尿道生殖道	无	无	无
眼睛	1+	1+	1+
假性并指	无	无	无
呼吸道	无	无	无
30 岁时的风险			
鳞状细胞癌	无$	1+	1+
恶性黑素瘤	无	无	无
基底细胞瘤	无	无	无
EB 相关的死亡	无	无	无

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

$ 30 岁以后患鳞状细胞癌的风险可能升高。

表 25 局限性 DDEB-甲性，和 DEB-新生儿大疱性皮肤松解临床总结

	局限性 DDEB，甲性	DEB-新生儿大疱性皮肤松解
遗传方式	常染色体显性遗传	显性或隐性
发病时间（一般）	儿童期 $	出生或婴儿期
皮损分布（主要）	仅限于甲	泛发
皮损表现（频率*）		
水疱	无	2-3+
粟丘疹	无	2-3+
萎缩性瘢痕	无	2-3+
甲营养不良或缺失	4+	2+
肉芽组织	无	无
头皮异常	无	无
皮肤角化症	无	无
其它	无	无
水疱易发性	无	各异
皮肤外的受累*		
贫血	无	无
发育迟缓	无	无
口腔软组织异常	无	1+
牙釉质发育不良	无	无
龋齿	正常频率	正常频率
消化道	无	无
尿道生殖道	无	无
眼睛	无	无
假性并指	无	无
呼吸道	无	无
30 岁时的风险		
鳞状细胞癌	无	无
恶性黑素瘤	无	无
基底细胞瘤	无	无
EB 相关的死亡	无	无

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

$ 仔细检查可能会发现患者以前曾有过局部皮肤缺损的证据，特征是在脚上、胫骨或脚踝的位置有皮肤萎缩。

表 26 反转性 RDEB 和向心性 RDEB 临床总结

	反转性 RDEB	向心性 RDEB
遗传方式	常染色体隐性遗传	常染色体隐性遗传
发病时间（一般）	出生	出生或婴儿期
皮损分布（主要）	对擦部位，肢端；腰骶；中线部位	胫骨；（指或趾）甲
皮损表现（频率*）		
水疱	3+	3+
粟丘疹	3-4+	3+
萎缩性瘢痕	3-4+	3+
甲营养不良或缺失	4+	4+
肉芽组织	无	无
头皮异常	无	无
皮肤角化症	无	无
其它	无	无
水疱易发性	常有	常有
皮肤外的受累*		
贫血	2+	无
发育迟缓	2+	无
口腔软组织异常	4+	2+
牙釉质发育不良	无	无
龋齿	频率增高	正常频率
消化道	4+	无
尿道生殖道	4+ $	无
眼睛	无	无
假性并指	1+	无
呼吸道	无	无
其它	外耳道狭窄	无
30 岁时的风险		
鳞状细胞癌	无	无
恶性黑素瘤	无	无
基底细胞瘤	无	无
EB 相关的死亡	无	无

* 相对频率：无，罕见，1+，2+，3+，4+。

$ 外阴和阴道严重的不愈合的溃疡，水疱，狭窄。