

Informatie over Epidermolysis bullosa



UMCG

Centrum voor Blaarziekten, EB-expertisecentrum afdeling Dermatologie

Dr. M. Bolling, dermatoloog en hoofd EB-expertisecentrum

Drs. P. vd Akker, geneticus

Drs. J. Duipmans, verpleegkundig specialist

Mw. B. Ruiten, verpleegkundig consulent

Versie: januari 2021

INHOUDSOPGAVE

Informatie over Epidermolysis bullosa

Epidermolysis bullosa

- o De huid in het algemeen
- o Wat betekent de naam Epidermolysis bullosa?
- o Hoe ontstaat Epidermolysis bullosa?
- o De erfelijke oorzaak van Epidermolysis bullosa

Vormen van Epidermolysis bullosa

- o Hoofdgroepen van Epidermolysis Bullosa
 - EB Simplex
 - Junctionele EB
 - Dystrofische EB
 - Kindler syndroom
- o Subtypen van Epidermolysis Bullosa

Kenmerken van Epidermolysis bullosa

- o EB Simplex
 - Het gelokaliseerde type EB Simplex
 - De gegeneraliseerde typen EB Simplex
- o Junctionele EB
 - Junctionele EB, ernstige type
 - Junctionele intermediate EB typen
- o Dystrofische EB
- o Kindler syndroom

Hoe krijg je Epidermolysis bullosa? (erfelijkheid)

- Dominante overerving
- Recessieve overerving

Hoe wordt de diagnose Epidermolysis bullosa gesteld?

- o Onderzoek met de lichtmicroscopie van de huid
- o Immunofluorescentie onderzoek
- o Elektronen microscopie onderzoek
- o DNA onderzoek

Prenatale diagnostiek

Komt Epidermolysis Bullosa vaak voor?

Wat kun je eraan doen?

Centrum voor Blaarziekten

EB-spreekuren

Contact met een klinisch geneticus

Adressen

Epidermolysis bullosa

Epidermolysis bullosa – afgekort EB - is een zeldzame, erfelijke huidaandoening die vanaf de geboorte aanwezig is. Er bestaan verschillende vormen van EB. De kenmerken en de ernst van de verschillende vormen van EB kunnen sterk uiteenlopen. Ze variëren van relatief mild tot ernstig invaliderend met soms een dodelijk beloop.

De huid in het algemeen

De huid bestaat uit verschillende lagen: de bovenste laag noemen we de opperhuid of 'epidermis', de laag daaronder is de lederhuid of 'dermis'. De opperhuid bestaat uit verschillende lagen van cellen (de zogenaamde keratinocyten). De lederhuid bestaat uit cellen en bindweefsel. Voor een goede werking van de huid is het belangrijk dat de cellen in de opperhuid niet kapot kunnen gaan en stevig met elkaar verbonden zijn. Verschillende eiwitten in en tussen de cellen van de opperhuid zorgen hiervoor, zoals keratine 5, keratine 14, plectine, exophiline-5, dystonine en zogenaamde desmosomeiwitten (desmosomen zijn verbindingen tussen cellen in de opperhuid). Daarnaast is het van belang dat de opperhuid en lederhuid stevig aan elkaar vast zitten. Hiervoor zijn verschillende eiwitten verantwoordelijk, die op de overgang tussen opperhuid en lederhuid aanwezig zijn (de zogenaamde basale membraan zone). Deze eiwitten worden adhesiemoleculen genoemd. Voorbeelden zijn type XVII collageen, laminine 332, integrine $\alpha 6\beta 4$ en type VII collageen.

Wat betekent de naam Epidermolysis bullosa?

De 'epidermis' is de opperhuid, de bovenste laag van de huid. 'Bullosa' is de wetenschappelijke naam voor 'blaarvorming' en 'lysis' betekent 'loslaten'. Epidermolysis bullosa betekent dus letterlijk 'het loslaten van de opperhuid (de epidermis) van de lederhuid (de dermis) met blaarvorming als gevolg'.

Hoe ontstaat Epidermolysis bullosa?

Bij EB is er een fout

- in één van de eiwitten die voor stevigheid van de cellen in de opperhuid zorgen, of
- in de desmosomeiwitten, of
- in de adhesiemoleculen

Door deze fout wordt er geen of minder eiwit gemaakt dan normaal of wordt er een abnormaal eiwit gemaakt. In beide situaties is er te weinig van het normale eiwit, waardoor er zwakte is van:

- de stevigheid van de cellen in de opperhuid, óf van
- de hechting tussen deze cellen, óf van
- de hechting tussen opperhuid en lederhuid

Daardoor laat de opperhuid makkelijker dan normaal los en ontstaan de blaren.

De erfelijke oorzaak van Epidermolysis bullosa

Alle eiwitten in ons lichaam, ook die de stevigheid van de cellen in de opperhuid geven, de desmosomeiwitten en adhesiemoleculen, worden aangemaakt door genen.

Genen zijn stukjes erfelijke informatie (DNA) die de aanmaak van een bepaald eiwit regelen. Je kunt ze vergelijken met een streepjescode op een product in de supermarkt (genen bestaan echter uit veel meer 'streepjes', de DNA bouwstenen). Als de streepjescode bij de kassa gescand wordt, ziet de kassière wat voor product het is en wat de prijs is. Zit er echter een fout in de streepjescode (is bijvoorbeeld een dik streepje vervangen door een dunne, of is er een streepje weg), dan wordt de code niet meer herkend. Zo werkt dat ook bij genen: als er een 'fout' in de DNA-code zit (bijvoorbeeld als een DNA-bouwsteen vervangen

is door een verkeerde bouwsteen of er een paar ontbreken), dan wordt de code niet meer herkend en wordt minder of een abnormaal eiwit aangemaakt. Zo'n fout in een gen heet met een wetenschappelijke term een 'mutatie'. Er zijn verschillende soorten mutaties en die hebben een verschillend effect op het eiwit.

Elk eiwit wordt door een ander gen aangemaakt en sommige eiwitten bestaan uit het product van meerdere genen (zoals laminine 332, dat uit 3 verschillende ketens bestaat: een $\alpha 3$, $\beta 3$ en $\gamma 2$ keten, die respectievelijk door de LAMA3, LAMB3 en LAMC2 genen gemaakt worden).

Als er een 'fout' zit in één van deze genen (met de wetenschappelijke term 'mutatie' genoemd), kan het eiwit dat het gen hoort te maken niet meer normaal gemaakt worden. Er wordt dan een abnormaal eiwit of een verminderde hoeveelheid van het normale eiwit gemaakt.

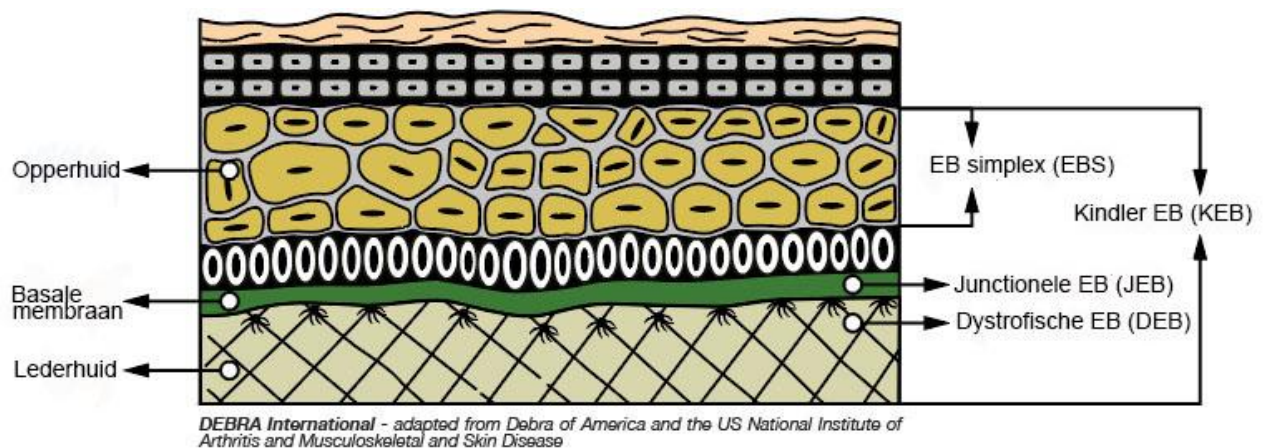
Het **gen** waarin de mutatie zit, bepaalt dus welk eiwit niet meer normaal kan werken. Dit bepaalt het **type EB** dat iemand krijgt. Het **type mutatie** in het gen bepaalt hoe 'ernstig' de werking van het eiwit verstoord is en bepaalt daardoor de **ernst van de EB** (het subtype).

Vormen van Epidermolysis bullosa

Hoofdgroepen van Epidermolysis bullosa

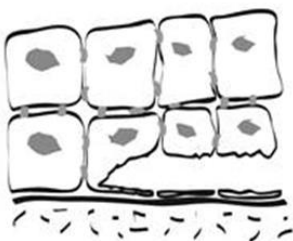
EB wordt onderverdeeld in vier hoofdgroepen. De indeling is gebaseerd op de plaats in de huid waar de blaarvorming optreedt. Deze plaats wordt bepaald door het eiwit waarin een fout zit. Van buiten naar binnen toe: EB Simplex-Junctionele EB-Dystrofische EB-Kindler EB

Diagram met doorsnede hui en vormen EB



EB Simplex

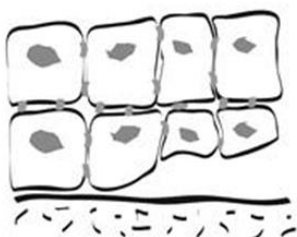
Bij EB Simplex ligt de blaar het meest oppervlakkig, namelijk in de opperhuid. Hierbij is er een fout in de eiwitten die stevigheid geven aan de onderste cellen van de opperhuid (de basale keratinocyten) of in bepaalde desmosomeiwitten.



EB simplex

Junctionele EB

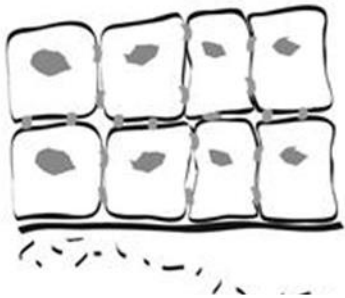
Bij Junctionele EB ligt de blaar vlak onder de onderste cellen van de opperhuid, dwars door de basale membraan zone. De fout zit in eiwitten die de onderste cellen van de opperhuid verbinden met eiwitten in de basale membraan zone of de lederhuid



Junctionele EB

Dystrofische EB

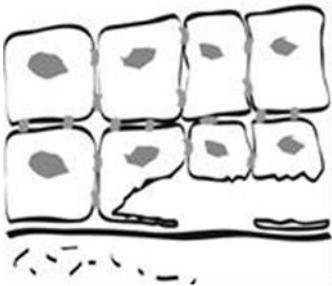
Bij Dystrofische EB ligt de blaas net onder de basale membraan zone (groene lijn in diagram) in de lederhuid. De fout zit in het type VII collageen eiwit van de zogenaamde ankerfibrillen die zorgen voor 'verankering' van de opperhuid aan de lederhuid.



Dystrofische EB

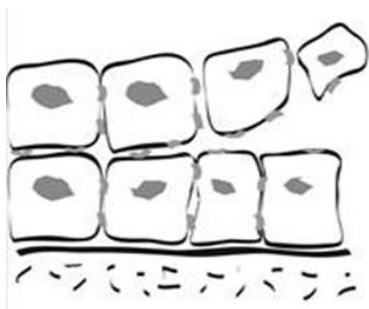
Kindler EB

Bij Kindler EB ligt de blaas meestal in de onderste cellagen van de opperhuid of in de basale membraan zone. De fout zit in het fermitine 1 eiwit, dat betrokken is bij de hechting van de huidlagen.



Kindler EB

Bepaalde vormen van EB, zoals acral peeling skin syndroom (APSS) en lethale acantholytische EB (LAEB) vallen niet onder de hoofdvormen van EB. Bij deze vormen zit de blaas in de opperhuid boven de basale keratinocyten en ze worden EB-gerelateerde huidfragiliteits aandoeningen genoemd.



EB gerelateerde huidfragiliteits aandoeningen

Subtypen van Epidermolysis Bullosa

Elke groep kent verschillende subtypen, die ieder hun eigen specifieke kenmerken hebben. Zo kan iedere vorm van EB gelokaliseerd (slechts op specifieke delen van het lichaam) of gegeneraliseerd voorkomen (verspreid over het gehele lichaam). Dit wordt meestal bepaald door het type fout in het betrokken eiwit. Soms speelt ook de vorm van overerving een rol. In totaal zijn er meer dan 30 verschillende subtypen EB. De ernst van de subtypen loopt sterk uiteen en varieert van relatief mild tot ernstig invaliderend met soms overlijden op jonge leeftijd.

Kenmerken van Epidermolysis Bullosa

Blaarvorming vanaf de babyleeftijd of vanaf jonge leeftijd is het typische kenmerk van EB. De uitgebreidheid en ernst hiervan variëren flink tussen de verschillende vormen en subtypen van EB. Dit kan variëren van af en toe een blaar op handen en voeten, tot grotere blaren en wonden over het hele lichaam. Er kunnen ook blaren ontstaan op de slijmvliezen.

Bij mensen zonder EB kunnen blaren ontstaan na langdurige wrijving op de huid, bijvoorbeeld aan de voet tijdens een lange wandeling. Bij mensen met EB ontstaan blaren soms al door het dragen van kleding en bij alledaagse aanrakingen.

De blaren genezen vaak wel, maar alleen door intensieve verzorging. Wanneer blaren open gaan, ontstaan soms grote, open wonden. Er bestaat daarbij voortdurend gevaar op infecties. Bij junctionele EB, dystrofische EB en Kindler EB ontstaan er littekens door de wonden.

EB Simplex

Bij EB Simplex (EBS) treedt er loslating op van de huid vlak boven de basale membraan, waarbij de onderste cellen van de opperhuid (basale keratinocyten) kapot scheuren.

Van alle mensen met EB heeft ongeveer 45% EB Simplex.

De meeste subtypen van EB Simplex erven dominant over (zie verderop). Hierdoor is de aandoening vaak al in de familie bekend. Daardoor weten mensen in de meeste gevallen al dat de mogelijkheid aanwezig is dat zij een kind krijgen met EB- Simplex. Als een ouder zelf dominante EB-Simplex heeft, is de kans 50% (1 van 2) dat een kind ook EB-Simplex heeft. De kans is ook 50% (1 va2) dat een kind het niet heeft.

Soms ontstaat de aandoening echter voor het eerst bij een patiënt. Deze patiënt is dan de eerste in de familie met een mutatie. De mutatie is bij deze persoon nieuw ontstaan.

Het gelokaliseerde type EB Simplex

EB Simplex waarbij de blaarvorming beperkt is tot de handen en voeten, komt het meest voor (het gelokaliseerde type, voorheen het type Weber-Cockayne). Mensen met deze vorm van EB vragen meestal geen medische hulp, omdat de aandoening relatief mild is en vaak goed bekend is in de familie.



EB Simplex, gelokaliseerd

De gegeneraliseerde typen EB Simplex

Bij deze vormen van EB Simplex kan de blaarvorming over het gehele lichaam optreden. De blaarvorming kan al direct na de geboorte optreden, maar dit kan ook pas op latere of zelfs volwassen leeftijd gebeuren. Wrijving is de meest voorkomende oorzaak van het ontstaan van blaren, met name door wrijving van de voetzolen in schoenen. De blaarvorming is het meest ernstig bij warm weer en kan in de winter vrijwel afwezig zijn. Soms liggen de blaren in groepen op het lichaam (type gegeneraliseerd ernstig). Mensen met de gegeneraliseerde vormen, hebben vaak meer eelt op de handen en voeten. Dit wordt hyperkeratose genoemd.



EB Simplex, gegeneraliseerd ernstig

Junctionele EB

Bij Junctionele EB (JEB) treedt loslating van de huid op dwars door de basale membraan heen. Van alle mensen met EB heeft ongeveer 20% Junctionele EB. Deze vorm erft recessief over (zie verderop). De ouders zijn dan drager. Omdat dragers geen huidverschijnselen hebben, weten ouders vaak niet dat zij drager zijn. De geboorte van een kind met Junctionele EB is dus vaak totaal

onverwacht. Ouders die een eerder kind met JEB kregen, hebben een kans van 25% (1 van 4) dat een volgend kind ook JEB heeft. De kans is dan 75% dat een volgend kind geen JEB heeft.

Junctionele EB, ernstig

Karakteristiek voor deze vorm zijn de huidbeschadigingen met vorming van 'wildvlees' (hypergranulatieweefsel) dat na de geboorte vaak eerst rond de nagels zichtbaar wordt. Deze typische huidafwijkingen ontwikkelen zich op andere delen van de huid pas na enige maanden.

Bij deze vorm treedt bovendien vernauwing van de luchtpijp op, met als gevolg een belemmering in de ademhaling, ondervoeding en uitputting. Kinderen met deze vorm van EB overlijden meestal binnen de eerste twee levensjaren door benauwdheidsklachten, uitgebreide infecties of failure to thrive (het niet meer kunnen groeien).



Junctionele EB, ernstig

Junctionele EB, intermediate

Kinderen met intermediate JEB hebben een mildere vorm en bereiken de volwassen leeftijd. Typisch zijn de gespannen blaren aan de handen met nagelafwijkingen en de bloedkorsten die ontstaan door wrijving in het gelaat. Er ontstaan vaak verschillen in pigmentverdeling op de huid. Verder kan er sprake zijn van gedeeltelijke kaalheid, tandglazuurproblemen, soms vernauwing van de slokdarm. Ook rondom de anus kan de huid heel kwetsbaar zijn en wonden geven. Na het 30ste levensjaar kan een plaveiselcelcarcinoom ontstaan op plekken waar vaak wonden zitten.

Een plaveiselcelcarcinoom is een vorm van huidkanker, uitgaande van de zogenaamde plaveiselcellen in de opperhuid.



Junctionele EB, intermediate

Dystrofische EB

Bij Dystrofische EB (DEB) treedt blaarvorming op onder de basale membraan zone. Van alle mensen met EB heeft circa 35% Dystrofische EB. Deze vorm kan zowel dominant of recessief overerven.

Soms is de aandoening in families bekend als het om dominante overerving gaat. Een ouder met een dominante vorm van DEB heeft een kans van 50% (1 van 2) dat een (volgend) kind ook DEB heeft en dus ook een kans van 50% (1 van 2) dat een (volgend) kind geen DEB heeft. Deze kansen gelden in elke zwangerschap opnieuw. Vaak uit dominante DEB zich min of meer hetzelfde bij verschillende familieleden binnen een familie. Er kan echter wel enige variatie in ernst zijn tussen familieleden. Een kind kan het dus ietsje ernstiger of juist iets minder ernstig krijgen dan een ouder. Maar deze milde EB kan niet overgaan in een andere, veel ernstiger vorm van EB.

Soms is de geboorte van een kind met DEB totaal onverwacht, omdat het om een recessief overervende vorm gaat. In dat geval zijn de ouders wel dragers, maar kunnen zij dat niet weten, omdat dragers geen huidafwijkingen hebben. In dat geval hebben de ouders een kans van 25% (1 van 4) dat een volgend kind ook DEB heeft en dus een kans van 75% (3 van 4) dat een volgend kind geen DEB heeft.

Dystrofische EB is over het algemeen niet direct levensbedreigend op kinderleeftijd. Het gaat gepaard met littekenvorming, nagelafwijkingen en gerstekorrels, ook wel milia genoemd. Het littekenweefsel kan echter zeer vervelende gevolgen hebben, zoals het optreden van contracturen (dit zijn dwangstanden) van de gewrichten, het vergroeiën van vingers en tenen, het verkleinen van de mondopening en het vernauwen van de slokdarm.

Dystrofische EB kan echter sterk variëren in ernst. Of en hoe ernstig de genoemde problemen optreden kan dus sterk variëren tussen personen met DEB. De prognose van patiënten met DEB is daarom verschillend en wordt met name bepaald door de hoeveelheid type VII collageen die in de huid aanwezig is.

Bij de minst ernstige vorm van DEB kan de patiënt een vrijwel normaal leven leiden. Dit kan zowel een dominante als een recessieve vorm van DEB zijn, maar is meestal dominant.

Het ernstige, gegeneraliseerde type van DEB is de meest ernstige vorm van recessieve dystrofische EB. Bij de minste of geringste wrijving ontstaan er blaren. De wonden veroorzaken hevige jeuk. Op vroege leeftijd wordt de huid hard en dun door de vele littekens. Daarnaast treden er vanaf jonge leeftijd vergroeiingen op van vingers met geleidelijk coconvorming van de handen. Ook de tenen groeien aan elkaar. Op kinderleeftijd hebben deze patiënten vaak veel pijn, als gevolg van de vele blaren, ontstekingen van de huid, of pijn bij het slikken.

Ook de slijmvliezen in de mond en de slokdarm laten gemakkelijk los bij kauwen en slikken. Kinderen met deze vorm van DEB hebben vaak problemen met eten. Door verlittekening ontstaat een te kleine mond, en vergroeit de tong met de mondbodem, waardoor eten, spreken en tandenpoetsen bemoeilijkt wordt. Door onvoldoende vezelrijke voeding ontstaat obstipatie en pijn bij ontlasting. Door het slechte eten en het bloedverlies uit de blaren ontstaat achterstand in groei en vaak bloedarmoede.

Mensen met deze vorm van DEB hebben een kans van ongeveer 60% om voor het 35ste levensjaar minstens één plaveiselcelcarcinoom te krijgen. Een plaveiselcelcarcinoom is een vorm van

huidkanker die uitgaat van zogenaamde plaveiselcellen in de opperhuid. Bij mensen met EB is dit een agressieve huidkanker die snel uitzaait. Uiteindelijk overlijdt 40% (4 van de 10) van de mensen met deze vorm van DEB aan de gevolgen van een plaveiselcelcarcinoom.



Recessieve dystrofische EB, ernstig

Kindler EB

Sinds de classificatie van alle EB-vormen in 2008 wordt een vierde vorm onderscheiden: Kindler EB. Kindler EB is een erfelijke aandoening, waarbij de fout zit in een eiwit dat zorgt voor de hechting van de cellen van de opperhuid aan de onderliggende huidlaag. Deze fout is het gevolg van een mutatie in het zogenaamde FERMT1-gen. Meestal begint deze aandoening met blaarvorming na gering trauma in de eerste levensjaren. Dit neemt later op de kinderleeftijd meestal af in ernst. Daarnaast is er een toenemende, onregelmatige pigmentverdeling van de huid, wordt de huid dunner en strakker vooral op de voeten en handrug, alsof er een te strakke handschoen omheen zit. Ook kan er in de eerste jaren zonlichtgevoeligheid bestaan. Andere problemen die kunnen optreden zijn ontstekingen van het tandvlees en mogelijk sneller verlies van tanden. Ook de slijmvliezen van anus, de plasbuis en slokdarm kunnen aangedaan zijn en vernauwen. Verder kunnen er maag-darm problemen ontstaan met soms darmontstekingen en bloederige diarree. Tenslotte vergroeien bij sommige patiënten de vingers, zijn er afwijkende nagels en kan op latere leeftijd huidkanker ontstaan (plaveiselcelcarcinoom). Soms is het op jonge leeftijd niet goed mogelijk om op grond van uiterlijke kenmerken alleen te zeggen of een kind Kindler EB heeft of dystrofische EB.

Kindler syndroom erft recessief over. De ouders zijn dan meestal drager. Omdat dragers geen huidverschijnselen hebben, weten ouders meestal niet dat zij drager zijn. De geboorte van een kind met Kindler EB is dan totaal onverwacht. Ouders die een eerder kind met Kindler EB kregen, hebben over het algemeen een kans van 25% (1 van 4) dat een volgend kind ook Kindler EB heeft. De kans is dus 75% dat een volgend kind geen Kindler EB heeft.

In het onderstaande schema staan alle hoofdvormen met daarbij alle subvormen en de betrokken (afwijkende) eiwitten zoals ze in de meest recente consensus classificatie onderscheiden worden.

EB subtype	Afwijkend eiwit
Epidermolysis bullosa simplex	
Autosomaal dominante EBS	
EBS, gelokaliseerd	keratine 5, keratine 14
EBS, intermediate	keratine 5, keratine 14
EBS, ernstig	keratine 5, keratine 14
EBS, met vlekkelijke pigmentatie	keratine 5
EBS, migratory circinate erythema	keratine 5
EBS, intermediate	plectine
EBS, intermediate with cardiomyopathy	Kelch-like member 24
Autosomaal recessieve EBS	
EBS, intermediate of ernstig	keratine 5, keratine 14
EBS, intermediate	plectine
EBS, gelokaliseerd of intermediate met BP230 deficiëntie	bullous pemfigoid antigen 230 (BP230)
EBS, gelokaliseerd of intermediate met exophiline 5 defic	exophiline-5
EBS, intermediate met spierdystrofie	plectine
EBS, ernstig met pylorus atresie	plectine
EBS, gelokaliseerd met nefropathie	CD151 (CD151 antigen)
Junctionele epidermolysis bullosa	
JEB, ernstig	laminine 332
JEB, intermediate	laminine 332
JEB, intermediate	type XVII collageen
JEB, met pylorus atresie	integrine alpha6beta4
JEB, gelokaliseerd	laminine 332, type XVII collageen, integrine alpha6beta4, integrine alpha3 subunit
JEB, inversa	laminine 332
JEB, late onset	type XVII collageen
JEB-LOC syndroom	laminine alpha3A
JEB met interstitiele longziekte en nefrotisch syndroom	integrine alpha3 subunit
Dystrofische epidermolysis bullosa	
Autosomaal dominante DEB	
DDEB, intermediate	type VII collageen
DDEB, localized	type VII collageen
DDEB, pruriginosa	type VII collageen
DDEB, self improving	type VII collageen
Autosomaal recessieve DEB	
RDEB, ernstig	type VII collageen
RDEB, intermediate	type VII collageen
RDEB, inversa	type VII collageen
RDEB, gelokaliseerd	type VII collageen
RDEB, pruriginosa	type VII collageen
RDEB, self improving	type VII collageen
Dominante en recessieve (compound heterozygote) DEB	
DEB, ernstige	
Kindler EB	
Kindler EB	Fermitine familie homolog 1

Bron: Has, et al.

Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility, British Journal of Dermatology doi: 10.1111/BJD.18921

Hoe krijg je Epidermolysis bullosa?

Epidermolysis bullosa is een erfelijke aandoening en dus niet besmettelijk. Dit betekent dat ouders de aanleg voor EB vaak doorgeven aan hun kinderen. Die aanleg is een mutatie in één van de genen die de eiwitten maken die van belang zijn voor stevigheid van de cellen in de opperhuid, de hechting van die cellen aan elkaar, of de hechting van de opperhuid aan de lederhuid.

De verschillende typen epidermolysis bullosa erven ieder op hun eigen manier over: ofwel autosomaal dominant ofwel autosomaal recessief. Zie de volgende paragraaf voor meer informatie over beide manieren van overerving. Binnen families erft EB altijd op één bepaalde manier over, die niet verandert tussen generaties. Ook verandert het type EB niet binnen een familie.

Om de manieren van overerving te kunnen begrijpen is het van belang iets meer te weten over erfelijkheid in het algemeen. Zie <https://erfelijkheid.nl/erfelijk/hoe-erf-je-een-ziekte> voor meer informatie.

Het lichaam van ieder mens, en dus ook de huid, is opgebouwd uit miljarden cellen. In iedere cel zit erfelijke informatie, het DNA, dat in de celkern zit. Dit DNA is verpakt in de chromosomen. Chromosomen zijn de dragers van de erfelijke informatie. In elke cel zitten 23 paar chromosomen, in totaal dus 46. Eén paar heb je gekregen van je moeder (via de eicel) en één paar van je vader (via de zaadcel). De eerste 22 paren zijn voor vrouwen en mannen gelijk. Alle erfelijke eigenschappen (genen) die op die chromosomen liggen heb je dus in tweevoud. Het 23ste paar is verschillend tussen vrouwen en mannen en regelt de geslachtskenmerken. De genen die belangrijk zijn voor de stevigheid van de cellen van de opperhuid - de desmosomeiwitten- en de adhesiemoleculen liggen op verschillende chromosomen van de eerste 22 paren (de autosomen). Ze hebben dus niets met het geslacht te maken. Zoals gezegd, heb je al deze genen in tweevoud. Als iemand kinderen krijgt, geven beide partners van elk paar chromosomen (en dus van de genen op die chromosomen) één kopie door aan hun kind. Het kind krijgt van beide ouders één kopie van elk chromosoom en heeft dan zelf ook weer 23 paren en dus alle informatie in tweevoud.

Een aandoening erft autosomaal dominant over als er een mutatie in één van de twee kopieën van een gen al voldoende is om ziek te worden. De tweede kopie is dan gezond, maar kan niet compenseren voor de mutatie in de eerste kopie. Het gen met mutatie is sterker – dominant – ten opzichte van de ‘gezonde’ kopie. In dat geval kan een kind pas een dominante aandoening krijgen als het van één van beide ouders een kopie met mutatie krijgt. Die ouder heeft dan ook dezelfde aandoening. Dit verklaart waarom een dominante aandoening meestal vaker in een familie voorkomt. Soms echter ontstaat een mutatie spontaan in een gen (de novo) en is iemand met een dominante aandoening toch de eerste hiermee in de familie.

Een aandoening erft autosomaal recessief over als je een mutatie nodig hebt in beide kopieën van een gen om de aandoening te kunnen krijgen. Blijkbaar kan in dat geval de ‘gezonde’ kopie wel compenseren voor de kopie met mutatie: de kopie met mutatie is zwakker – recessief – dan de ‘gezonde’ kopie. Dat betekent dat een kind pas een recessieve aandoening kan krijgen als het van beide ouders een kopie van het gen met mutatie krijgt. Beide ouders zijn dan ‘drager’ van een kopie met mutatie.

Omdat zij daarnaast meestal een 'gezonde' kopie hebben (anders hadden zij zelf ook de aandoening), hebben zij de aandoening niet. Zij weten daardoor meestal niet dat zij drager zijn. Vaak is een kind met een recessieve aandoening de eerste hiermee in de familie en de aandoening komt als een donderslag bij heldere hemel.

Dominante overerving

Dominante overerving (formeel gesproken: autosomaal dominante overerving) (<https://erfelijkheid.nl/erfelijk/autosomaal-dominant>) betekent kort gezegd dat de aandoening van ouder op kind overgedragen kan worden. Eén van de ouders heeft meestal zelf de aandoening.

De kans dat iemand met een dominante vorm van EB een kind krijgt met dezelfde vorm van EB is 50% (1 van 2, kop of munt). Omgekeerd is de kans ook 50% (1 van 2) dat het kind geen EB heeft. Deze kansen gelden bij elk kind opnieuw.

Iemand met een dominante vorm van EB heeft een mutatie in één van zijn/haar twee kopieën van een bepaald EB-gen. Als die persoon kinderen krijgt, geeft hij/zij van dat gen één kopie door aan zijn/haar kind. De kans is dus 50% (1 van 2, kop of munt) dat hij/zij de kopie met mutatie doorgeeft en dat het kind dus ook dezelfde dominante vorm van EB heeft.

Recessieve overerving

Recessieve overerving (formeel gesproken: autosomaal recessieve overerving) (<https://erfelijkheid.nl/erfelijk/autosomaal-recessief>) betekent kort gezegd dat een kind van beide ouders een aanleg voor de aandoening moet krijgen, voordat het de aandoening kan krijgen. Het kind heeft dan tweemaal de aanleg voor de aandoening en krijgt de aandoening, de ouders dragen éénmaal die aanleg (en daarnaast een 'gezonde' aanleg) en noemen we dragers. Draggers zijn gezond. Draggers zijn zich er vaak niet van bewust dat zij drager zijn, totdat er een kind met EB wordt geboren.

Wanneer twee dragers samen een kind krijgen, is de kans 25% (1 van 4) dat het kind EB heeft. Omgekeerd is de kans dus 75% (3 van 4) dat het kind geen EB heeft. Als het kind geen EB heeft, kan het wel drager zijn van de aanleg voor EB en dus later zelf een verhoogde kans hebben om een kind met EB te krijgen.

Een drager heeft in één van zijn/haar twee kopieën van een bepaald EB-gen een mutatie.

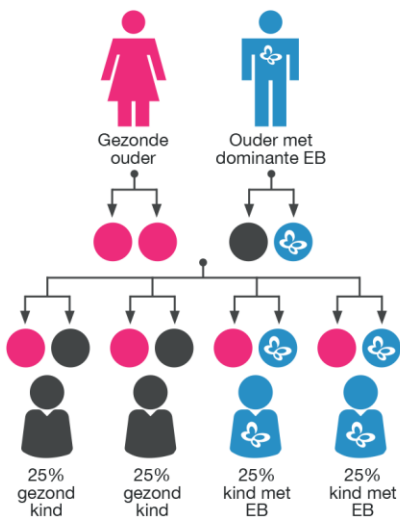
Hiervan krijgt hij/zij geen klachten, want daarnaast draagt hij/zij nog een kopie zonder mutatie. Als een drager een kind gaat krijgen, geeft hij/zij één van de twee kopieën van dat EB-gen door aan zijn/haar kind: de kopie met mutatie of de 'gezonde' kopie. De kans dat een drager dus de aanleg voor EB (de kopie met mutatie) doorgeeft aan zijn/haar kind is dus 50% (1 van 2, kop of munt). Een kind heeft echter twee kopieën met mutatie nodig om recessieve EB te kunnen krijgen en moet dus ook van de andere ouder de aanleg (een kopie met mutatie) krijgen. Is de andere ouder ook drager, dan heeft die ouder ook een kans van 50% (1 van 2, kop of munt) om de kopie met mutatie door te geven. De kans dat het kind tweemaal een kopie met mutatie krijgt is dan $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4} = 25\%$. Op voorhand is de kans dus 25% dat twee dragers een kind met recessieve EB krijgen. De kans is op voorhand ook 25% dat een kind twee 'gezonde' kopieën krijgt (een kans van $\frac{1}{2}$ dat het van de ene ouder de 'gezonde' kopie krijgt maal de kans van $\frac{1}{2}$ dat het van de andere ouder de

'gezonde' kopie krijgt). De kans is 50% dat het kind drager is en dus geen EB heeft (het krijgt dan van de ene ouder de 'gezonde' kopie en van de andere de kopie met mutatie of omgekeerd).

Duizenden mensen zijn, zonder het te weten, drager van een aanleg voor een ernstige vorm van EB. Wanneer zij echter een partner hebben die geen drager is van de aanleg voor dezelfde EB vorm, hebben zij geen kans op een kind met EB.

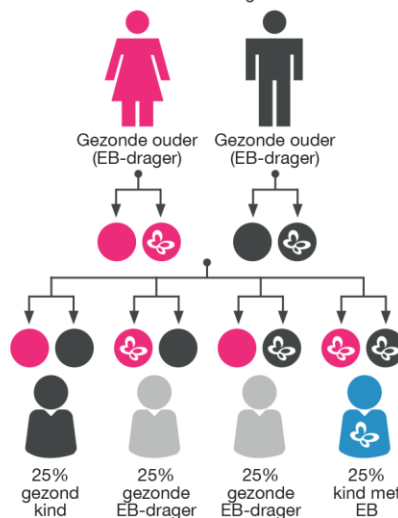
AUTOSOMAAL DOMINANTE OVERERVING

Eén ouder heeft de ziekte en geeft het EB-gen door aan de kinderen. Bij elke geboorte is er 50% kans dat het kind ook EB heeft.



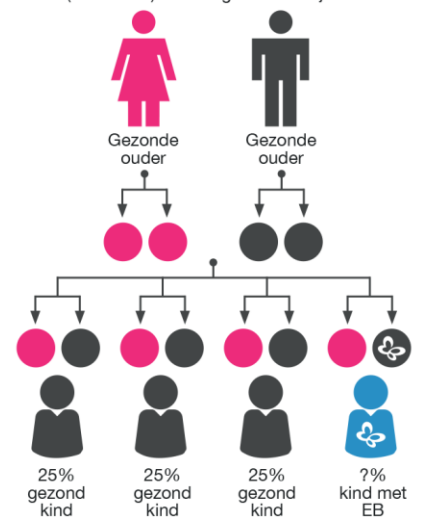
AUTOSOMAAL RECESSIEVE OVERERVING

Beide ouders zijn niet ziek maar zijn wel drager. Een kind van dit ouderpaar kan alleen EB hebben als het de mutatie die EB veroorzaakt van beide ouders erft. Bij elk kind is er 25% kans dat dit gebeurt.



“DE NOVO” OVERERVING (ALLEEN BIJ DOMINANTE EB!)

Hier ontstaat EB “spontaan” voor het eerst bij een kind. Het is uiterst zeldzaam dat ouders nog een tweede kind krijgen met EB. De persoon met deze de-novomutatie heeft zelf 50% kans om deze mutatie (en dus EB) door te geven aan zijn of haar kinderen.



Infografiek overerving bij EB bron: Infografiek Wat is EB? www.debra-international.nl

Hoe wordt de diagnose Epidermolysis bullosa gesteld?

Zonder onderzoek kan een precieze diagnose van EB niet gesteld worden. Dit geldt niet alleen voor pasgeborenen maar ook voor volwassenen. Verschillende onderzoeken kunnen helpen bij het stellen van de precieze diagnose.

De diagnose EB wordt meestal door een dermatoloog en patholoog vastgesteld.

Onderzoek met de lichtmicroscopie van de huid

Bij dit onderzoek wordt een heel dun plakje van de huid gekleurd met bepaalde kleurstoffen en wordt gekeken op welk niveau in de huid de blaar zit. Dit geeft een idee van de hoofdgroep van EB waarin de afwijkingen vallen.

Immunofluorescentie onderzoek

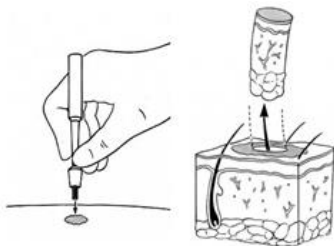
Bij dit onderzoek kan gekeken worden naar de verschillende eiwitten in de huid die stevigheid geven aan de cellen van de opperhuid, die de opperhuidcellen aan elkaar hechten, of die de opperhuid aan de lederhuid hechten. Hiervoor is ook een dun plakje huid nodig. Dit onderzoek geeft, soms samen met het elektronen microscopisch onderzoek, een idee van het subtype van EB dat iemand heeft en dus van de wat er in de toekomst te verwachten valt, oftewel de prognose.

Elektronenmicroscopie onderzoek

Met elektronen microscopisch onderzoek kan veel verder ingezoomd worden op de structuren van de huid dan bij lichtmicroscopisch onderzoek. Daarom kan elektronen microscopie soms meer informatie geven. Hierbij kan gekeken worden naar huidstructuren die opgebouwd zijn uit de verschillende eiwitten die stevigheid geven aan de opperhuid, zorgen voor hechting van die cellen aan elkaar, of zorgen voor hechting van de opperhuid aan de lederhuid. Hiervoor zijn zeer dunne plakjes huidweefsel nodig. Dit onderzoek geeft, samen met het immunofluorescentie onderzoek, een idee van het subtype van EB dat iemand heeft en dus van de wat er in de toekomst te verwachten valt.

Voor al deze onderzoeken zijn stukjes huidweefsel nodig. Deze stukjes huidweefsel worden een huidbiopt genoemd. De procedure waarbij deze biopten worden afgenomen heet het nemen van een biopsie of biopteren. Hierbij wordt eerst wat verdovingsvloeistof in de huid gespoten. Daarna wordt met een soort appelboortje met een doorsnede van 2 en 4 mm een huidbiopt afgenomen. Omdat er verschillen kunnen bestaan tussen huid waar een blaar zit en huid waar geen blaar zit, moet vaak naar een stukje huid uit beide gebieden gekeken worden.

De uitslag van het huidbioptonderzoek kan binnen 24 uur bekend zijn.



Nemen van een huidbiopt

Deze onderzoeken maken meestal duidelijk welk type EB iemand heeft en in welk eiwit de oorzaak zit. Dat geeft vaak aan in welk gen (het stukje erfelijke informatie dat het betreffende eiwit maakt) een mutatie moet zitten.

DNA onderzoek

DNA-onderzoek wordt tegenwoordig vaak ook direct ingezet.

Bij DNA onderzoek worden alle genen die bij een vorm van EB betrokken kunnen zijn tegelijk onderzocht, waaronder het gen dat de code is voor het eiwit dat afwijkend is in het huidbiopt.

Hiervoor is een buisje bloed nodig. In bloed zitten witte bloedcellen en hierin zit de erfelijke informatie en dus ook het EB-gen waarin de mutatie zit. Met bepaalde technieken wordt de gehele DNA-code van dat gen onderzocht op mutaties.

De uitslag is meestal na 6-8 weken bekend.

Als de mutatie(s) gevonden worden, is dit een bevestiging van de diagnose en de manier van overerven. Bovendien geeft dit vaak extra informatie voor de prognose en is rondom een eventuele (volgende) zwangerschap diagnostiek bij het ongeboren kind mogelijk.

Prenatale diagnostiek

Als paren een kind met EB hebben gekregen, hebben zij meestal ook een (sterk) verhoogde kans dat een volgend kind van hen dezelfde vorm van EB heeft (de vorm van EB blijft hetzelfde binnen families). En iemand die zelf een dominante vorm van EB heeft, heeft ook een kans van 50% (kop of munt) om een kind met dezelfde aandoening te krijgen. Als de erfelijke oorzaak duidelijke is, d.w.z. de mutatie(s) in één van de EB-genen zijn bij het DNA onderzoek gevonden, dan zijn er mogelijkheden om deze mutatie(s) niet aan kinderen door te geven. Dit betreft onder andere prenatale diagnostiek ('prenataal' betekent 'voor de geboorte', en 'diagnostiek' betekent 'onderzoek doen naar') en pre-implantatie genetische diagnostiek ('pre-implantatie' betekent 'voor de innesteling in de baarmoeder'). Deze mogelijkheden houden in dat je voorafgaand aan of tijdens een zwangerschap onderzoek kunt doen of het ongeboren kind ook EB heeft

(<https://erfelijkheid.nl/kinderwens/onderzoek-ongeboren-kind>). Er kunnen veel redenen zijn om wel of niet voor deze mogelijkheden te kiezen. Er zijn echter nog meer mogelijkheden. Op <https://erfelijkheid.nl/kinderwens/wat-als-je-een-erfelijke-ziekte-kunt-doorgeven> vindt u meer informatie.

Meer informatie over deze mogelijkheden is verkrijgbaar bij een klinisch geneticus (zie contactgegevens) of gynaecoloog.

Komt Epidermolysis Bullosa vaak voor?

In Nederland heeft één op de 19.3 duizend mensen EB en gemiddeld worden er paar jaar 9 baby's met EB geboren.

In totaal zijn er waarschijnlijk 750 mensen met EB in Nederland. Dit is een schatting omdat niet de totale groep mensen met EB staat geregistreerd in de EB-database. De verdeling over de hoofdgroepen EB is: ca 45% heeft EBS, 20% heeft JEB en 35% heeft een vorm van DEB.

EB komt overal ter wereld voor, zowel bij mannen als vrouwen.

Wat kun je eraan doen?

Er bestaat nog geen behandeling die EB kan genezen. Wel kan, door goede verzorging en verbandmiddelen, het dagelijks leven zo aangenaam mogelijk worden gemaakt.

Door het voortdurende gevaar van infecties en complicaties is aangepaste verzorging en verbinden noodzakelijk. De gevoelige huid verdraagt bijvoorbeeld geen standaard verbandmiddelen zoals normale pleisters.

Mensen met een ernstige vorm van EB hebben meestal uitgebreide problemen. Hierdoor hebben ze continu zeer uitgebreide zorg nodig. Dit wordt vaak uitgevoerd door de ouders samen met de thuiszorg.

Aangezien er bij de mensen met ernstige EB sprake is van grote diversiteit in problemen, is een multidisciplinaire aanpak noodzakelijk.

Dit betekent dat meerdere artsen betrokken zijn bij de begeleiding en behandeling en hun zorg onderling afstemmen.

Bekijk hier voor ook: Infografiek Wat is EB? <https://www.debra-international.org/what-is-eb-eb-infographics>

Centrum voor Blaarziekten UMC Groningen

In het UMC Groningen, afdeling Dermatologie, bevindt zich het Centrum voor Blaarziekten met daarin het EB-expertisecentrum onder leiding van dr. Marieke Bolling. Iedereen met EB of aanverwante blaaraandoeningen kan hier terecht voor diagnostiek, behandeling en ondersteuning. Het centrum werkt met een uitgebreid multidisciplinair EB- team waarin 20 specialismen vertegenwoordigd zijn.

EB-sprekuren

Wekelijks vindt er op dinsdagmiddag een EB-spreekuur plaats. Hier komen nieuwe patiënten, maar ook de controles vinden plaats via dit spreekuur. Voor een bezoek aan het EB-spreekuur is verwijzing door een arts nodig. Informatie over plaatsing op het spreekuur kan via drs. José Duipmans of mw. Birthe Ruiten, tel 050-3616161 pieper 68182/45153 of via e-mail: j.c.duipmans@umcg.nl of b.ruiten@umcg.nl

Zes keer per jaar draait er een patiëntencarrousel, een multidisciplinair EB- spreekuur. Gedurende een aantal achtereenvolgende halfuur durende consulten kan de patiënt met EB op 1 middag gezien worden door veel specialisten, zoals de dermatoloog, kinderarts, diëtist, pijnconsulent, internist, plastisch chirurg, ergotherapeut, maatschappelijk werker, revalidatiearts, oogarts, enzovoort. Aansluitend komen alle behandelaars samen voor een interdisciplinaire bespreking, waarin een gezamenlijk beleid en verdere afspraken worden vastgesteld. De bevindingen en het vastgestelde beleid worden samengevat in één medische brief, die naar de patiënt zelf (of ouders) en alle betrokkenen wordt gestuurd. Dit multidisciplinaire EB-spreekuur is geschikt voor patiënten met EB met de meer complexe problematiek. De plaatsing op dit spreekuur gaat via drs. José Duipmans of mw. Birthe Ruiten (zie boven).

Contact klinisch geneticus

EB is een erfelijke aandoening. Als u meer vragen heeft over de erfelijkheid van EB in uw situatie, de kans op kinderen met EB of de mogelijkheden van prenatale diagnostiek, dan kunt u terecht bij een in EB gespecialiseerde klinisch geneticus (dat is een arts die gespecialiseerd is in erfelijke aandoeningen) in het UMC Groningen (Drs. P.C. van den Akker). Een afspraak kan gemaakt worden via drs. José Duipmans of mw. Birthe Ruiten. U kunt zich ook laten verwijzen naar een afdeling voor klinische genetica bij u in de buurt in één van de academische ziekenhuizen.

Adressen

UMC Groningen
Afdeling Dermatologie
Centrum voor Blaarziekten EB-expertiseteam
Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
Tel. 050-3612520 (secretariaat) en fax 050-3619247
Tel. 050-3616161 zoemer 68182/45153
E-mail: j.c.duipmans@umcg.nl of b.ruiten@umcg.nl

Afdeling Klinische Genetica
UMC Groningen
Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
Tel. 050-3617229
Fax 050-3617231
E-mail: klin.genetica@umcg.nl

Overige informatie

- Infografiek Wat is EB? <https://www.debra-international.org/what-is-eb-eb-infographics>
- DEBRA patiëntenvereniging www.debra.nl
- Stichting Vlinderkind fondsenwerver voor onderzoek naar EB www.vlinderkind.nl
- Richtlijn wondzorg voor volwassenen met EB en hun verzorgers via <https://www.debra-international.org/ebpg-swca-nl>
- Laboratoriumdiagnose EB <https://www.debra-international.org/ebpg-ld-en> (voorjaar 2021 ook in NL)