
Informatie over Epidermolysis Bullosa



UMCG
Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie
Prof. dr M.F. Jonkman
Drs. P. vd Akker
Drs. J.C. Duipmans

INHOUDSOPGAVE

Wat is 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 EB**
 - 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**
 - **Lethale Acantholytische Epidermolysis Bullosa**
 - o **Junctionele EB**
 - **Het Herlitz Junctionele EB type**
 - **De non-Herlitz Junctionele EB typen**
 - o **Dystrofische EB**
 - o **Kindler syndroom**
- **Hoe krijg je Epidermolysis Bullosa? (erfelijkheid)**
 - o **Hoe erft Epidermolysis Bullosa over?**
 - **Dominante overerving**
 - **Recessieve overerving**
- **Hoe wordt de diagnose Epidermolysis Bullosa gesteld?**
 - o **Onderzoek met de lichtmicroscopie van de huid**
 - o **Immunofluorescentie onderzoek**
 - o **Electronen microscopie onderzoek**
 - o **DNA onderzoek**
- **Prenatale diagnostiek**
- **Komt Epidermolysis Bullosa vaak voor?**
- **Wat kun je eraan doen?**
- **Centrum voor Blaarziekten**
- **EB-sprekuren**
- **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 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 zitten (de zogenaamde basale membraan zone). Deze eiwitten worden adhesiemoleculen genoemd. Voorbeelden zijn type XVII collageen, laminine 332 (ook laminine 5 genoemd), 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 fout in één van de eiwitten die voor stevigheid van de cellen in de opperhuid zorgen, 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 òf de stevigheid van de cellen in de opperhuid òf de hechting tussen deze cellen òf de hechting tussen opperhuid en lederhuid verzwakt is. Daardoor laat de opperhuid makkelijker dan normaal los en ontstaan de blaren.

De erfelijke oorzaak van Epidermolysis Bullosa

Alle eiwitten die 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 (is bijvoorbeeld een DNA-bouwsteen vervangen is door een verkeerde bouwsteen of ontbreken er een paar), 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

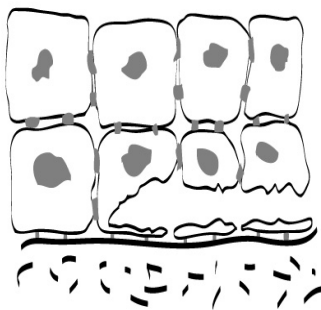
Hoofdgroepen van Epidermolysis Bullosa

Er bestaan verschillende vormen van EB die in vier hoofdgroepen ingedeeld worden. 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 syndroom

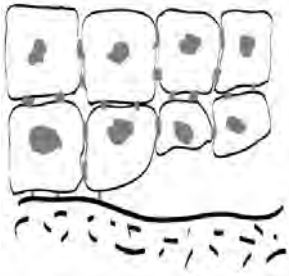
Bij **EB Simplex** ligt de blaar het meest oppervlakkig, namelijk in de opperhuid. Hierbij is er een fout in de eiwitten die stevigheid geven aan de onderste cellen van de opperhuid (de basale keratinocyten) of in bepaalde desmosomeiwitten.

EB simplex



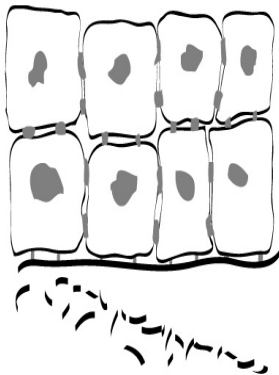
Bij **Junctionele EB** ligt de blaar vlak onder de onderste cellen van de opperhuid, dwars door de basale membraan zone. De fout zit in eiwitten die de onderste cellen van de opperhuid verbinden met eiwitten in de basale membraan zone of de lederhuid.

Junctional EB



Bij **Dystrofische EB** ligt de blaas net onder de basale membraan zone 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.

Dystrophic EB



Bij **Kindler syndroom** 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 verbinding van de cellen in de opperhuid aan het weefsel tussen de cellen.

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 veralgemeend voorkomen (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 20 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. Bij ernstige vormen ontstaan er ook blaren 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 dus voortdurend gevaar op infecties.

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 40% EB Simplex.

De meeste subtypen van EB Simplex erven dominant over. 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 van 2) dat een kind het niet heeft.

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

Het gelokaliseerde type EB Simplex (EBS-loc)

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 (vanwege de autosomaal dominante manier van overerven, zie hierboven).



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 Dowling-Meara). Mensen met het gegeneraliseerde, non Dowling-Meara type (voorheen type Köbner) hebben vaak meer eelt op de handen en voeten (dit wordt hyperkeratose genoemd).



EB Simplex gegeneraliseerde vorm



EB Simplex Dowling-Meara

Lethale Acantholytische Epidermolysis Bullosa

De afgelopen jaren is een nieuwe type EB duidelijk geworden: Lethale Acantholytische EB (LAEB). Dit wordt gezien als een speciale vorm van EB Simplex, waarbij de loslating hoger (suprabasaal genoemd) in de opperhuid plaatsvindt dan bij de andere vormen van EBS (basaal genoemd). Lethale Acantholytische EB erft recessief over (kik hier voor meer informatie over autosomaal recessieve overerving <doorklikken>). De ouders zijn dan drager. Omdat dragers geen huidverschijnselen hebben, weten ouders vaak niet dat zij drager zijn. De geboorte van een kind met Lethale Acantholytische EB is dus vaak totaal onverwacht. Ouders die een eerder kind met LAEB kregen, hebben over het algemeen een kans van 25% (1 van 4) dat een volgend kind ook LAEB heeft. De kans is dan 75% dat een volgend kind geen LAEB heeft.

Lethale Acantholytische EB wordt veroorzaakt door fouten in het zogenaamde desmosomeiwit desmoplakine. Dit zijn een soort 'plakeiwitten' die ervoor zorgen

de cellen in de opperhuid stevig aan elkaar gehecht blijven. Door deze fouten laten de cellen los van elkaar en ontstaat ruimte tussen de cellen. Als dit onder de microscoop gezien wordt, noemt men dit 'acantholyse'.

Bij Lethale Acantholytische EB, treden blaarvorming, wonden en ontvellingen op over een groot deel van het lichaam. Hierdoor verliezen de kinderen veel vocht, waardoor zij op jonge leeftijd overlijden. Hier komt de term 'lethaal' vandaan.

Behalve bovengenoemde subtypen van EB Simplex, zijn er nog veel meer subtypen. Specifieke informatie over deze vormen is verkrijgbaar via de afdeling Dermatologie van het UMC Groningen. Zie contactgegevens.

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 25% Junctionele EB. Deze vorm erft recessief over. De ouders zijn dan drager. Omdat dragers geen huidverschijnselen hebben, weten ouders dus 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 over het algemeen een kans van 25% (1 van 4) dat een volgend kind ook JEB heeft. De kans is dus 75% dat een volgend kind geen JEB heeft.

Het Herlitz Junctionele EB type

Karakteristiek voor deze vorm zijn de huidbeschadigingen (defecten) 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 aan de gevolgen van deze vernauwing van de luchtpijp.



Junctionele EB type Herlitz

De non-Herlitz Junctionele EB typen

Kinderen met non-Herlitz 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.

Na het 30^{ste} levensjaar kan plaveiselcelcarcinoom op de onderbenen ontstaan. Een plaveiselcelcarcinoom is een vorm van huidkanker, uitgaande van de zogenaamde plaveiselcellen in de opperhuid.



Non-Herlitz Junctionele EB

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 (klik hier voor meer informatie over autosomaal dominante overerving en hier voor meer informatie over autosomaal recessieve overerving). 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. 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 'gerstenkorrels' (milia). Het littekenweefsel kan vervelende gevolgen hebben, zoals het optreden van contracturen (dit zijn dwangstanden) van de gewrichten, het vergroeien 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 dat 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 (voorheen het Hallopeau-Siemens 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 (pseudosyndactylie) 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 (microstomie), en vergroeit de tong met de mondbodem (ankyloglossie), 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 anemie (dit is bloedarmoede). Personen met deze vorm van DEB komen helaas vaak in een sociaal isolement terecht.

Mensen met deze vorm van DEB hebben een kans van ongeveer 60% om voor het 35^{ste} 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

Kindler Syndroom

Sinds de nieuwste classificatie van alle EB-vormen in 2008, wordt een vierde vorm onderscheiden, het Kindler syndroom.

Het Kindler syndroom is een erfelijke aandoening, waarbij de fout zit in een eiwit dat zorgt voor de hechting van de cellen van de opperhuid aan het weefsel tussen deze cellen. 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 handrug ('alsof er een te strakke handschoen omheen zit') en voeten. Ook kan er in de eerste jaren lichtgevoeligheid 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 vergroeiën bij sommige patiënten de vingers, zijn er afwijkende nagels en op latere leeftijd huidkanker (plaveiselcelcarcinoom). Soms is het op jonge leeftijd niet goed mogelijk om op grond van uiterlijke kenmerken alleen te zeggen of een kind Kindler syndroom heeft of dystrofische EB.

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

In het onderstaande schema staan alle hoofdvormen met daarbij alle subvormen en de betrokken (afwijkende) eiwitten.

Classificatie van Epidermolysis Bullosa

* vroeger gebruikte naam

Bij sommige vormen is er uit praktische redenen gekozen om de Engelse benaming te gebruiken.

De meest voorkomende typen EB staan in een grijze achtergrond.

Type	Subtype	Afwijkend eiwit	
EB Simplex			
Suprabasaal	Lethale acantholytische EB	Desmoplakine	
	Plakofilline deficiënte EB	Plakofilline	
	EBS Superficialis	?	
Basaal	Gelokaliseerde EBS (Weber-Cockayne*)	KRT5, KRT14	
	EBS Dowling-Meara	KRT5, KRT14	
	EBS gegeneraliseerd other (bijv. Köbner*)	KRT5, KRT14	
	EBS Mottled pigmentation	KRT5	
	EBS Muscular Dystrophy	Plectine	
	EBS met Pylorus Atresie	$\alpha 6\beta 4$ integrine	
	EBS Autosomaal Recessief	KRT14	
	EBS Onga	Plectine	
	EBS Migratory Circinate	KRT5	
Junctionele EB			
Herlitz	JEB-Herlitz	Laminine 332	
Other	JEB non-Herlitz gegeneraliseerd (GABEB*)	Laminine 332 Type XVII collageen	
	JEB non-Herlitz gelokaliseerd	Type XVII collageen	
	JEB met Pylorus Atresie	$\alpha 6\beta 4$ integrine	
	JEB inversa	Laminine 332	
	JEB late onset		
	LOC syndrome	Laminine 332 $\alpha 3$ chain	
Dystrofische EB			
Dominant	DDEB gegeneraliseerd	Collageen VII	
	DDEB acraal	Collageen VII	
	DDEB pretibiaal	Collageen VII	
	DDEB pruriginosa	Collageen VII	
	DDEB nails only	Collageen VII	
	DDEB bullous dermolysis of the newborn	Collageen VII	
	Recessief	RDEB ernstig gegeneraliseerd (Hallopeau-Siemens*)	Collageen VII
		RDEB gegeneraliseerd other (non HS*)	Collageen VII
RDEB inversa		Collageen VII	
RDEB pretibiaal		Collageen VII	
RDEB pruriginosa		Collageen VII	
RDEB centripetalis		Collageen VII	
	RDEB bullous dermolysis of the newborn	Collageen VII	
Kindler syndroom		Kindlin-1	

Bron: Fine JD, Eady RA, Bauer EA et al. The classification of inherited Epidermolysis Bullosa (EB). Report of the Third international Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol. 2008;58(6):931-50

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' (dit is de wetenschappelijke term voor 'fout') 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 (de desmosomeiwitten), of de hechting van de opperhuid aan de lederhuid (de adhesiemoleculen). 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.

Hoe erft Epidermolysis Bullosa over?

De verschillende typen Epidermolysis Bullosa erven iedere op hun eigen manier over: ofwel dominant, ofwel recessief.

Om de manieren van overerving te kunnen begrijpen is het van belang iets meer te weten over erfelijkheid in het algemeen. Zie

<http://www.erfelijkheid.nl/erfelijkheid/overervingspatronen.php> voor meer informatie en <http://www.erfelijkheid.nl/overerving.php> voor een animatie hierover.

Het lichaam van ieder mens 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 dus 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 23^{ste} 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 en de hechting van de opperhuid aan de lederhuid 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 je de aandoening krijgt als er een mutatie zit in één van de twee kopieën van een gen. 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 fout 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 volslagen verrassing.

Dominante overerving

Dominante overerving (formeel gesproken: autosomaal dominante overerving) 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). Omgekeerd is de kans dus 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) 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 de 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.

Klik hier voor een folder in pdf van de Afdeling Klinische Genetica van het UMC Groningen over Autosomaal Dominante Overerving (link volgt).

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 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 (de prognose).

Electronen microscopie 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 'een biopsie afnemen' of 'biopteren'. Hierbij wordt met een soort appelboortje met een doorsnede van 3-4 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.

Deze onderzoeken maken meestal duidelijk welk type EB iemand heeft en in welk eiwit de fout zit. Dat geeft vaak aan in welk gen (het stukje erfelijke informatie dat het betreffende eiwit maakt) een mutatie moet zitten. Als dat duidelijk is, kan DNA onderzoek verricht worden. Omdat alle onderzoeken lang duren (enkele maanden), wordt DNA onderzoek vaak al ingezet voordat de andere uitslagen bekend zijn.

DNA onderzoek

Bij DNA onderzoek wordt gezocht naar de mutatie in het gen dat het afwijkende eiwit maakt. Hiervoor zijn 2 buisjes van zogenaamd ontstold bloed nodig (EDTA). 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. 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 in een eventuele (volgende) zwangerschap prenatale diagnostiek 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). 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 is prenatale diagnostiek mogelijk. 'Prenataal' betekent 'voor de geboorte', en 'diagnostiek' betekent 'onderzoek doen naar'. Prenatale diagnostiek wil dus zeggen dat je in een zwangerschap onderzoek kunt doen of het ongeboren kind EB ook heeft. Er kunnen veel redenen zijn om wel of niet prenatale diagnostiek te laten verrichten in een zwangerschap.

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

Komt Epidermolysis Bullosa vaak voor

Wereldwijd heeft 1 op de 22.000 mensen een vorm van EB. In Nederland worden jaarlijks ongeveer 20 baby's met EB geboren. De helft hiervan heeft EBS, 10% JEB en 40% DEB. In totaal zijn er waarschijnlijk ongeveer 700 mensen met EB in Nederland.

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.

Lees meer bij verzorging.

Centrum voor Blaarziekten UMC Groningen

In het UMC Groningen, afdeling Dermatologie, bevindt zich het Centrum voor Blaarziekten onder leiding van prof. M.F. Jonkman. 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

Drie keer per maand vindt er op de maandagmiddag 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, tel 050-3616161 pieper 55734 of via e-mail: j.c.duipmans@derm.umcg.nl.

Zes keer per jaar draait er een patiëntencarrousel, een multidisciplinair EB-spreekuur. Gedurende een aantal achtereenvolgende half-uur 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, revalidatie-arts, oogarts, enzovoort. Aansluitend aan dit spreekuur komen alle behandelaars samen voor een multidisciplinaire 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, tel 050-3616161 pieper 55734 of via e-mail: j.c.duipmans@derm.umcg.nl.

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.

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

Hanzeplein 1

9700 RB Groningen

Tel. 050-3612520 (secretariaat)

Tel. 050-3616161 zoemer 55734 (verpleegkundig specialist EB)...

Fax 050-3619247

E-mail: j.c.duipmans@umcg.nl

Afdeling Klinische Genetica

UMC Groningen

Hanzeplein 1

9700 RB Groningen

Tel. 050-3617229

Fax 050-3617231

E-mail: klin.genetica@medgen.umcg.nl