

ALS DE HUID LOSLAAT BLAARZIEKTEN (1): DE ZIEKTEBEELDEN

J. Rosier*

In januari dit jaar haalden blaarziekten het nieuws. Het UMC Groningen ontdekte het gen van een nieuwe, ernstige variant van blaarziekte waaraan een baby was overleden. Welke soorten blaarziekten kennen we nu en welke behandelingen zijn er?

Nog nooit gehoord van blaarziekten? Dat is niet verwonderlijk want blaarziekten zijn zeldzaam: in Nederland komen er jaarlijks enkele tientallen nieuwe patiënten bij.

‘Maar als je eenmaal een patiënt met een blaarziekte hebt gezien, vergeet je dat nooit meer,’ zegt José Duipmans, nurse practitioner bij het Centrum voor Blaarziekten van het UMC Groningen. ‘De ziekten maken indruk.’

Patiënten met ernstige blaarziekten worden meestal opgenomen op dermatologie, of komen in een brandwondencentrum. Kinderen met aangeboren blaarziekte liggen op neonatologie of de kinderafdeling. Bij ernstige vormen is het voor ouders ondoenlijk om zelf het kind helemaal te verzorgen, en is thuiszorg noodzakelijk. Deze ernstige patiënten zijn meestal onder behandeling op het Centrum voor Blaarziekten van het UMC Groningen. Hier is een omvangrijk multidisciplinair team om patiënten zo goed mogelijk te behandelen en te ondersteunen.

ONGENEESLIJK OF BEHANDELBAAR?

Er zijn verschillende soorten blaarziekten. De aangeboren blaarziekte, epidermolysis bullosa (EB), is ongeneeslijk. ‘Over deze soort zei een kinderarts eens dat hij het beschouwde als de ergste aandoening die hij kent bij kinderen,’ vertelt José Duipmans. ‘Bij de ernstige vormen moeten de kinderen vaak het ziekenhuis bezoeken. Een normaal leven leiden is onmogelijk. Ouders hebben een dagtaak aan de zorg en moeten hun kind pijn doen bij de verzorging. En je weet nooit wat de volgende dag weer brengt.’ Bij EB vormt niet alleen de pijn maar ook jeuk een groot probleem. José: ‘We

zijn bezig met een onderzoek bij kinderen en hun ouders. Een aantal van hen zegt dat jeuk een groter probleem is dan pijn. Het is lastig om je neiging tot krabben te onderdrukken. Je moet krabben, zo zit je als mens nu eenmaal in elkaar. Ik herinner me een kind van negen jaar met enorme wonden op de rug. Om de jeuk tegen te gaan bonkte hij met de rug tegen de stoel. Kun je je voorstellen wat er met die wond gebeurt? Jeuk is echt een groot probleem. Het is geen histamine-geïnduceerde jeuk dus antihistaminica helpen niet.’ Het UMC Groningen ontdekte begin dit jaar een nieuwe variant van EB (zie: ‘Nieuwe variant aangeboren blaarziekte ontdekt’).

Andere blaarziekten treden op latere leeftijd op en zijn wel te behandelen. Pemphigus en pemfigoïd zijn auto-immuunziekten, die met hoge doseringen corticosteroïden onder controle zijn te krijgen. Toxische epidermale necrolyse (TEN) is een ernstige allergische reactie op medicijnen, die verdwijnt na het staken van de betreffende medicatie in combinatie met toediening van corticosteroïden. ‘Vaak geeft een adequate behandeling snel resultaat,’ aldus José.

BLAARZIEKTEN: HUID- HECHTING EN BLAARVORMING

Als blaren of vesikels optreden als primaire huidefflorescentie (huiduitslag), dan spreken we van blaarziekten of bulleuze dermatosen. Er kunnen verschillende oorzaken zijn, zoals een genetische aanleg, een auto-immuunreactie of een geneesmiddelenreactie. Steeds zullen sponstaan of na druk op de huid de huidlagen splijten en loslaten.

In een gezonde huid blijven de cellen

in epidermis (opperhuid) en dermis (lederhuid) bij elkaar door een aantal hechtingsmechanismen. De hechting binnen en tussen de huidlagen is onder te verdelen in vier niveau's (zie ook figuur 1).

(1) In de epidermis worden de cellen bijgehouden door de intracellulaire ruimten en de desmosomen. Deze ‘celbruggetjes’ zijn in staat om mechanische druk en trek te verdelen over het weefsel.

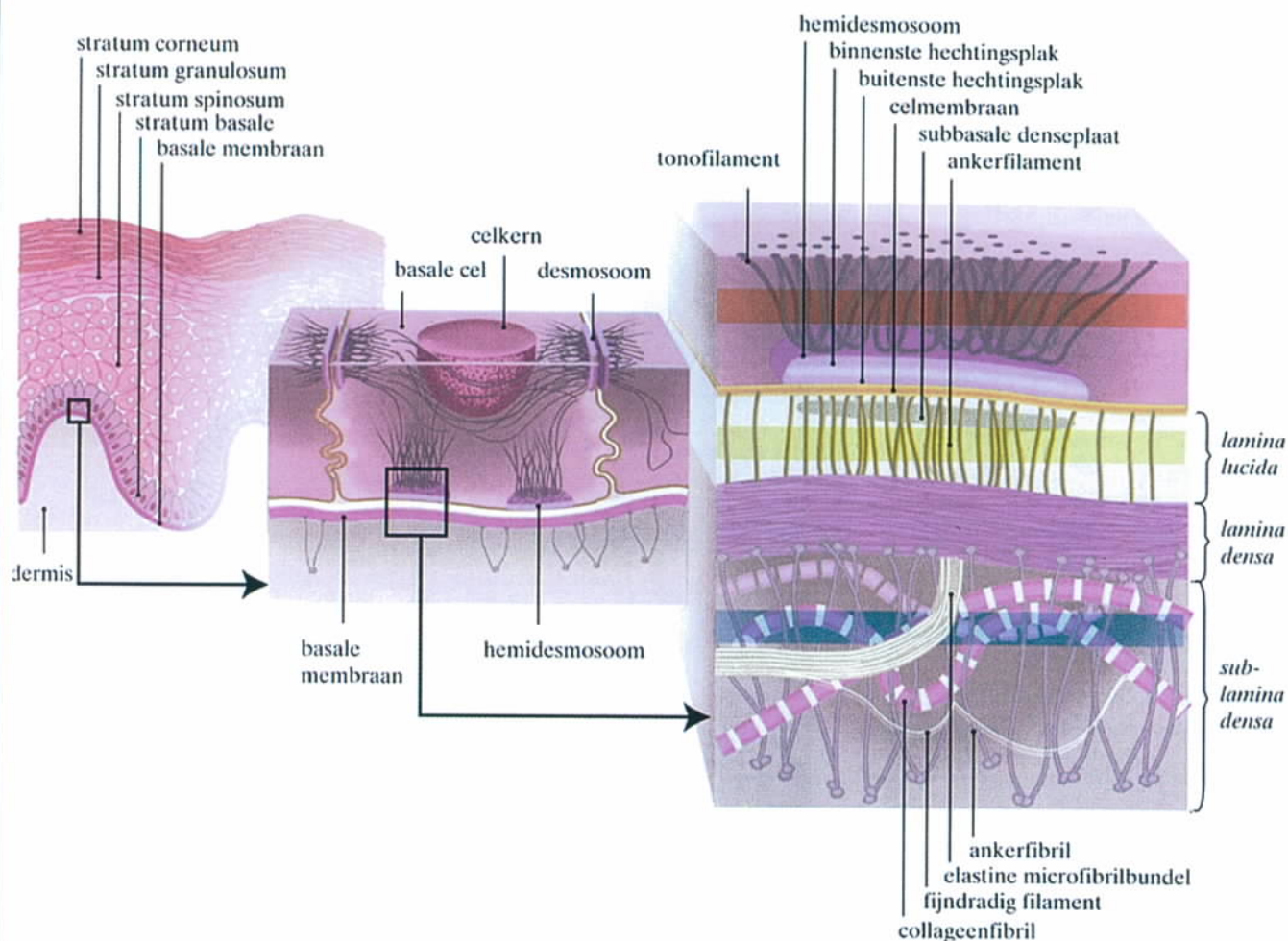
(2) De overgang van de epidermis en dermis heet de basale membraan zone (BMZ). De epidermis zit aan de bovenkant van de BMZ vast met hemidesmosomen; dit zijn als het ware worteltjes die zich vanuit de onderste cellenlaag in de basale membraan vastzetten.

(3) De bovenste laag van de BMZ is met fijne filamenten (de ankerfilamenten) verbonden aan het middelste deel van de BMZ, de lamina densa.

(4) De lamina densa is aan de dermis verankerd door middel van ankerfibrillen, ankerplaten, en elastinevezels.

Blaarziekten ontstaan doordat een van de hechtingsmechanismen is verstoord. De huidcellen en -lagen zitten niet aan elkaar vast waardoor de huid splijt. De ontstane ruimten vullen zich met vocht uit de dermis en er ontstaat een blaar.

Blaarziekten worden gediagnosticeerd met behulp van elektronenmicroscopie en immunofluorescentiemicroscopie van huidbiopten. Hiermee wordt onder meer het niveau van splijting in de huid vastgesteld. Daarna volgt eventueel DNA-diagnostiek. Bij de auto-immuun blaarziekten wordt ook de hoeveelheid antistoffen in het bloed bepaald.



Figuur 1. Subcellulaire structuren van de epidermale basale membraan.

AUTO-IMMUUN BLAAR-ZIEKTEN

De auto-immuun blaarziekten pemfigus en pemfigoïd ontstaan als antistoffen uit het lichaam zich keren tegen een of meer eiwitten waaruit de desmosomen en hemidesmosomen zijn opgebouwd. Waardoor deze auto-immune reactie ontstaat is onbekend. De ziekten beginnen meestal bij mensen tussen hun veertigste en zestigste jaar. Bij pemfigus ontstaan de blaren in de epidermis. Antilichamen richten zich tegen één van de eiwitten die deel uitmaken van het desmosoom. Bij pemfigoïd binden antilichamen zich aan bindingseiwitten die deel uitmaken van het hemidesmosoom en ontstaan de blaren tussen de epidermis en de dermis.

Er zijn vlakke blaren te zien die gemakkelijk stuk gaan, waardoor grote, vaak met korsten bedekte erosieve plekken ontstaan (pemfigus) of er ontstaan meer gespannen blaren op een ogenschijnlijk gezonde

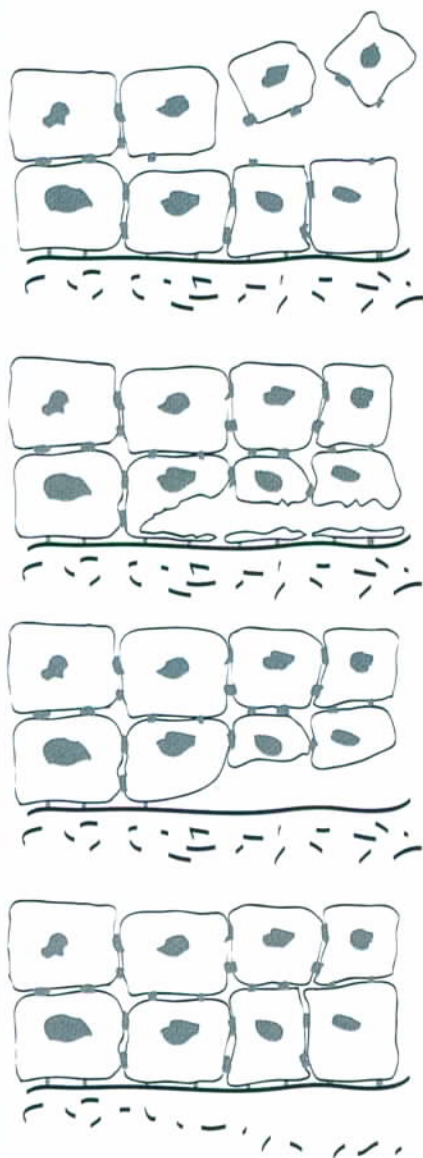
huid (pemfigoïd). De plekken met blaren kunnen erg pijnlijk zijn. De erosieve huid kan geïnfecteerd raken doordat de barrièrefunctie van de opperhuid ontbreekt. Bij uitgebreide blaarvorming is er grote kans op fors verlies van vocht, elektrolyten en eiwitten en gevaar voor sepsis. De ziekten kunnen niet worden genezen maar zijn meestal wel onder controle te houden met medicijnen. Vaak zijn hoge doseringen corticosteroïden nodig in combinatie met een immunosuppressivum (bijvoorbeeld azathioprine). De bijwerkingen van de medicatie kunnen ernstig zijn, maar zonder behandeling kunnen infecties ontstaan met kans op overlijden ten gevolge van sepsis. Pemfigus komt voor bij 1 tot 5 op de één miljoen mensen. Pemfigoïd bij 1 op de 100.000 mensen.

BLAARZIEKTE DOOR ALLERGIE

Toxische epidermale necrolyse (TEN) is een blaarziekte die wordt

veroorzaakt door een allergische reactie op een geneesmiddel. De incidentie is ongeveer 1 per miljoen mensen per jaar. In principe kunnen alle geneesmiddelen een TEN veroorzaken, maar meestal zijn sulfonamiden (cotrimoxazol), NSAID's (ibuprofen) of anti-epileptica de veroorzakers. Er treedt necrose op van de epidermis met subepidermale blaarvorming over het gehele lichaam. Soms laat de epidermis los zonder blaarvorming. De patiënt is acuut ziek en moet direct worden opgenomen. Met hoge doseringen corticosteroïden is de acute reactie tot stilstand te brengen. De huid geneest na verloop van tijd weer vanzelf als de patiënt het TEN-veroorzakende geneesmiddel niet meer gebruikt.

De mortaliteit bij TEN is ongeveer dertig procent. Sepsis is de belangrijkste doodsoorzaak. De dreiging van een sepsis blijft bestaan zolang de barrièrefunctie van de huid niet is hersteld. Een andere complicatie is



Figuur 2. Afhankelijk van welke van de vier hechtingsmechanisme is verstoord, kan er een onderscheid gemaakt worden in vier typen epidermolysis bullosa: (van boven naar beneden) acantholytische EB, EB simplex, junctionele EB en dystrofische EB.

blindheid, dit treedt bij ongeveer de helft van de patiënten op doordat ook het oogslimvlies kan zijn aangedaan.

GENETISCHE BLAAR-ZIEKTE

Bij epidermolysis bullosa (EB) laten al vanaf de geboorte huid en slijmvliesen los, soms al door het dragen van kleding en bij alledaagse bewegingen. EB wordt veroorzaakt door een mutatie in de genen die coderen voor bindingseiwitten in het hemidesmosoom en desmosoom, waardoor deze niet of afwijkend worden aangelegd. De verstoring vindt plaats



Patiënt met dystrofische epidermolysis bullosa. Als gevolg van de ziekte zijn ook vergroeiingen ontstaan van de handen.

in de epidermis wanneer het desmosoom is aangedaan (acantholytische EB) en rond de basale membraanzone wanneer het hemidesmosoom is aangedaan (EB simplex, junctionele EB, dystrofische EB) (zie figuur 2). EB is een erfelijke ziekte; er zijn vormen die recessief en vormen die dominant worden overgeërfd. Bij recessieve overerfelijkheid kunnen ouders die niet zelf, noch in hun familie met EB bekend zijn, toch een kind met EB krijgen doordat ze wel drager van het afwijkende gen zijn. De ernst en het beloop kan variëren van slechts nagelafwijkingen tot een optelsom van ernstige orgaanstoornissen en handicaps. Bij sommige vormen blijven de blaren beperkt tot handen en voeten. Bij weer andere vormen kunnen blaren over het hele lichaam voorkomen. Niet alleen de huid maar ook slijmvliesen kunnen zijn aangedaan: in de mond, neus en keel, in de oesophagus, op de conjunctiva, in de vagina en rondom de anus. Sommige vormen laten littekens achter, en in ernstige gevallen kunnen contracturen of vergroeiin-



Nagels van een patiënt met junctionele epidermolysis bullosa.

gen ontstaan.

De blaren en erosies genezen wel bij goede verzorging, maar afhankelijk van het type EB gaat dit soms gepaard met littekenvorming. Er bestaat nog geen behandeling die EB geneest. Wereldwijd wordt wel onderzoek gedaan naar de mogelijkheden van gentherapie en transplantatie-therapie. In Nederland zijn op dit moment zo'n 725 patiënten met EB.

In het volgende WCS Nieuws (juni) volgt 'Blaarziekten (2): de zorg'

MEER WETEN?

De verschillende blaarziekten zijn elk weer onder te verdelen in verschillende typen met specifieke kenmerken. Raadpleeg voor meer informatie de onderstaande websites. Daar zijn ook ervaringen van patiënten bijengebracht.

pemphigus en pemfigoïd:

www.pemphigus.nl
www.pemphigus.org
<http://www.pemphigus-pemphigoid.org>

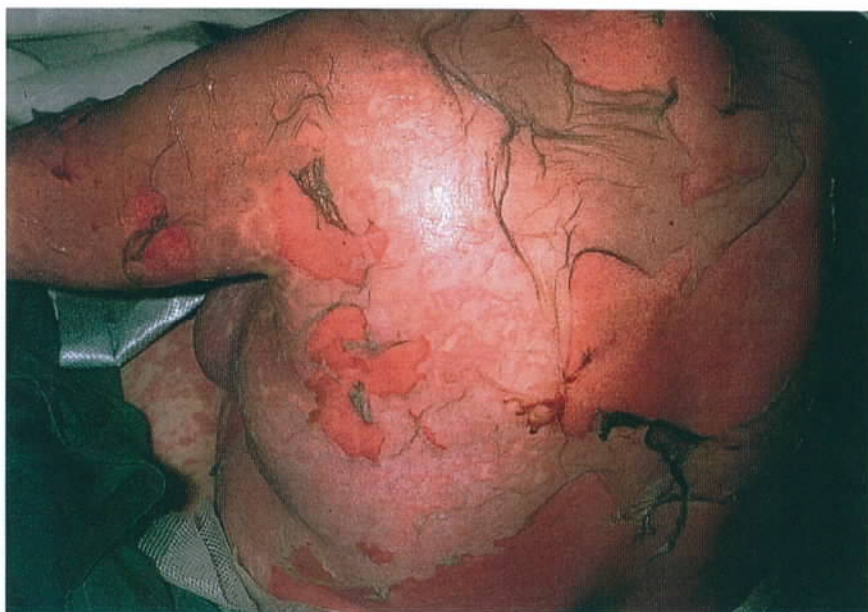
TEN:

<http://members.lycos.nl/sjsnl/>

epidermolysis bullosa:

www.debra.nl
www.debra.org.uk

* Joop Roisier



Rug van een patiënt met toxische epidermale necrolyse.



Rug van een patiënt met pemphigus



Voetzool van patiënt met epidermolysis bullosa simplex

NIEUWE VARIANT AANGEBOREN BLAAR- ZIEKTE ONTDEKT

In het UMC Groningen werd in 2001 een kind geboren met verschijnselen die deden denken aan epidermolysis bullosa (EB). Grote delen van de epidermis lieten los en de baby verloor voortdurend veel vocht via de huid. Tien dagen na de geboorte overleed het kind aan de complicaties. Pas onlangs vond het UMCG-onderzoeksteam onder leiding van professor Marcel Jonkman de oorzaak van de ziekte. Via een tip van een Britse dermatoloog kwam onderzoekster Marjon Pasmooij het gen desmoplakine op het spoor. Het kind bleek hierin twee mutaties te hebben in het DNA. Pasmooij ontdekte hiermee een nieuwe variant van EB: letale acantholytische epidermolysis bullosa. Het wetenschappelijk belang van de ontdekking werd onderstreept door een publicatie in *The American Journal of Human Genetics*. 'We weten hierdoor meer over de functie van het desmoplakine-eiwit in EB,' licht Pasmooij toe. 'Belangrijk is verder dat we de ouders van het overleden kind bij een volgende zwangerschap prenatale screening op deze ziekte kunnen aanbieden.'