

De ziekte van Hailey-Hailey

S.J.J. Retra, M.B. Visch*

Abstract

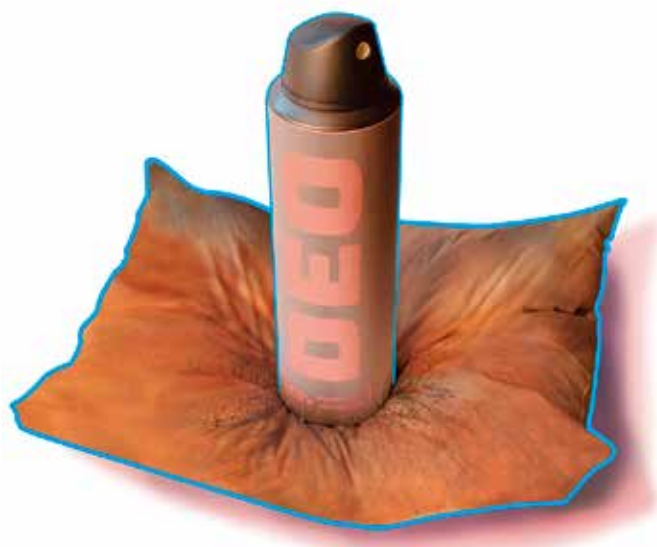
De ziekte van Hailey-Hailey, ook wel benigne familiale chronische pemphigus genoemd, is een genetische aandoening waardoor er blaasjes en erosies ontstaan in de plooien van het lichaam (foto 1). Deze huidafwijkingen gaan gepaard met pijnklachten en kunnen verder geïnfecteerd raken door bijvoorbeeld schimmels en bacteriën. De ziekte van Hailey-Hailey is een chronische huidaandoening waarvoor geen genezende behandeling bestaat. De behandeling is erop gericht om de klachten te onderdrukken. De behandeling bestaat met name uit lokale ontstekingsremmers en antiseptische middelen in combinatie met het vermijden van uitlokkende factoren, zoals wrijving, warmte en zweten. Soms is medicamenteuze behandeling nodig met prednison of antibiotica. De ziekte van Hailey-Hailey kan een invaliderende ziekte zijn. Kennis van de diagnose en behandelingsmogelijkheden zijn belangrijk om de kwaliteit van leven voor deze patiënten te verbeteren en zo optimaal mogelijk te houden.

Inleiding

De ziekte van Hailey-Hailey staat ook bekend als benigne familiale pemphigus (chronicus) en als Hailey-Hailey Disease (HHD) in het Engels (1,2). De afkorting HHD zal in de rest van de tekst gebruikt worden om deze huidaandoening te duiden. HHD is een zeldzame aandoening, die terugkerende blaasjes (vesikels) en erosies veroorzaakt in



Foto 1. Rode, erosieve plaque in de oksel met enkele vesikels (2).



met name de lichaamplooien, zoals de oksels en de liezen. HHD is een aangeboren, genetische huidziekte, die overdraagbaar is aan kinderen. HHD kan gepaard gaan met een flinke impact op de kwaliteit van leven. HHD werd voor het eerst beschreven door de Hailey broers in 1939. Geschat wordt dat 1 op de 40.000 tot 50.000 personen HHD heeft (3).

Achtergrond

HHD is een genetische huidaandoening, ook wel genodermatose genoemd. Dit wil zeggen dat er in een gen een weeffout zit, waardoor dit gen zijn functie niet, onvoldoende of juist te veel uitoefent. De weeffout bij HHD zit in het gen ATP2C1. Dit gen zorgt voor de productie van een eiwit: het human Secretory Pathway Calcium/Manganese-ATPase isoform 1 (hSPCA1) (3). Het SPCA1 is verantwoor-

delijk voor het evenwicht van calcium in de cellen. In de niet-aangedane huid houden de huidcellen (keratinocyten) van de bovenste huidlaag (de epidermis) zich aan elkaar vast middels kleine bruggetjes (desmosomen). Door het defect in het ATP2C1-gen is de concentratie van calcium in de cel verstoord, waardoor de verbinding tussen de keratinocyten verstoord raakt (acantholyse) (1-3). Verder zorgen ontstekingscellen ervoor dat er inflammatie ontstaat. Hierdoor ontstaan er huidafwijkingen, gekenmerkt door vesikels en erosies. HDD is een autosomaal dominante overerfbare ziekte. Als een van de ouders HDD heeft is er doorgaans 50% kans dat het kind ook het defecte gen met zich meedraagt.

Symptomen

Er ontstaan typische blaasjes, blaren, erosies, korsten en fissuren (rhagaden) in de plooien van het lichaam, waaronder de oksels, de hals, de huid onder de borsten, de liezen, rondom de anus en de schaamstreek, maar ook bijvoorbeeld in de elleboogsplooien (1). Naast pijnklachten kunnen de afwijkingen ook jeukklachten en branderigheid geven. Bij superinfecties van bijvoorbeeld schimmels en bacteriën kan er verder maceratie en een pustuleuze eruptie ontstaan. Dit kan gepaard gaan met een onwelriekende geur (1,2). HDD wisselt in ernst per patiënt, maar ook in families onderling en zelfs binnen één familie. HDD gaat gepaard met periodes van meer en minder klachten: dit noemen we een relapsing-remitting patroon.

Differentiaal diagnose

Het klinisch beeld van HDD lijkt op diverse aandoeningen zoals intertrigo, eczeem, psoriasis inversa of mycose. Histologisch lijkt HDD op de ziekte van Darier (dyskeratosis follicularis) (1,2). De ziekte van Darier is ook een genodermatose dat veroorzaakt wordt door een gendefect waardoor de calciumhuishouding verstoord raakt. In tegenstelling tot HDD zitten de huidafwijkingen bij de ziekte van Darier met name op het hoofd, het bovenste gedeelte van de romp en de handen en de voeten (1).

Diagnostiek

Het beeld van HDD is in het algemeen vrij karakteristiek, zeker als het familiair voorkomt. In deze gevallen hoeft er geen aanvullend onderzoek ingezet te worden. Bij twijfel kan er wel verder onderzoek ingezet worden. De diagnose kan gesteld worden middels biopten. Er kan ter bevestiging laboratoriumonderzoek middels DNA-diagnostiek verricht worden om de mutatie in het ATP2C1-gen te vinden.

Behandeling en adviezen

HDD is een chronische ziekte waarvoor nog geen genezende behandeling mogelijk is. De huidige behandelingen zijn erop gericht om de ziekte onder controle te krijgen, exacerbaties te voorkomen en om de kwaliteit van leven te

verbeteren (1). De bewijskracht voor deze verschillende behandelingen zijn wisselend en grote wetenschappelijke studies zijn schaars.

Het is belangrijk om algemene adviezen te geven, zoals het vermijden van mechanische stress en wrijving, warmte, zonblootstelling en zweten, om exacerbaties van HDD te voorkomen. Het afvallen bij overgewicht en het dragen van losse kleding en ondergoed kan wrijving in de plooien tegengaan (1,2). Het overmatig zweten kan behandeld worden middels botulinum toxine injecties en is een belovende therapie voor HDD.

Topicale therapie is echter de hoeksteen van de therapie voor HDD. Lokale ontstekingsremmende middelen, zoals lokale corticosteroïden en calcineurineremmers, zijn eerstelijnsbehandelingen (1). Soms zijn lokale ontstekingsremmers onvoldoende om de ziekte onder controle te houden. Systemische immunomodulatorische medicatie, zoals prednisolon, ciclosporine, methotrexaat en dapson, kunnen gegeven worden. Retinoïden (vitamine A-derivaten) kunnen tevens goed effect hebben. Retinoïden kunnen zo mogelijk ingezet worden samen met lichttherapie.

Indien medicamenteuze inzet onvoldoende verbetering geeft bij ernstig invaliderende en gelokaliseerde huidafwijkingen, zijn operatieve en ablatieve (vernietiging van de (epi)dermis) technieken een mogelijkheid. Tegenwoordig hebben ablatieve laserbehandelingen (zoals de CO₂-laser of de Er: YAG-laser) de voorkeur boven chirurgie (1). Het voordeel van ablatie tegenover chirurgie is dat er bij ablatie re-epithelialisatie optreedt: het vernieuwen van de huid in plaats van littekenvorming.

De afgelopen jaren werden nieuwe behandelingen geprobeerd om patiënten met HDD te behandelen met wisselend effect. Voorbeelden hiervan zijn: anticholinergica, naltrexon, apremilast en dupilumab (1).

De aangedane huid van HDD gaat onder andere gepaard met verhoogde kans op kolonisatie en infecties van bacteriën, schimmels, gisten en bijvoorbeeld het herpesvirus (1,2). Het gebruik van antiseptische middelen - zoals bijvoorbeeld het aanbrengen van chloorhexidine tweemaal per week - kan overgroei van bacteriën tegengaan in deze kwetsbare huid (1). Het smeren van een barrièrelaag met zinkoxidepasta beschermt de huid tegen wrijving en maceratie. In sommige gevallen zal een antibioticum- of een antimycoticumkuur noodzakelijk zijn om een (super) infectie te behandelen.

Bij HDD is er met name sprake van maceratie en spreken we bij HDD niet echt van wonden.

Genezing van de maceratie treedt op door behandeling van



Foto 2. Patiënte met deels annulaire (ringvormige), rode, crusteuze plaque met vesikels ter hoogte van oksel.



Foto 3. Patiënte met gelichenificeerde (versterkte huidlijnen), rode plaque met enige maceratie en vesikels ter hoogte van de lies.

de onderliggende aandoening. Het WCS Classificatiemodel is hierbij toepasbaar in de vorm van indrogen van de huidafwijkingen ter voorkoming van verdere maceratie.

Samenvatting aan de hand van casuïstiek

Een vrouw van 56 jaar heeft de diagnose HHD op haar 40ste gekregen. Zij ervaart de klachten met name in de oksels (foto 2) en in de liezen (foto 3), welke vooral door warmte en wrijving worden veroorzaakt. De HHD heeft impact op het leven van patiënte, waarbij de klachten er voor kunnen zorgen dat zij op sommige dagen tot niets komt. Een uitbraak van HHD kan tot enkele weken duren. De huidige behandeling bestaat uit lokale corticosteroïden en zilversulfadiazinecrème (een antibacterieel middel). Zij krijgt verder injecties met botulinum toxine in de oksels en in de liezen. Stress is voor haar een uitlokkende factor en zij probeert dan ook zo stressvrij mogelijk te leven. Zij mijdt schurende kleding en draagt met name katoenen kleding.

Zij geeft aan dat er een gevoel van schaamte is; vooral op het hoogtepunt van een uitbraak is zij angstig dat mogelijke superinfecties een onwelriekende geur veroorzaken en dat de omgeving dit ruikt.

Zij ervaart veel steun van lotgenoten en is een actieve participant in Nederlandse en internationale groepen op

sociale media. Ondanks de klachten van HHD geeft zij aan een positieve instelling te behouden. Zij blijft aan het werk en leeft een fijn leven.

Zij benadrukt het belang van verder wetenschappelijk onderzoek om betere behandelingen te ontdekken en om hopelijk een genezing te vinden voor deze aandoening.

Patiënte heeft toestemming gegeven voor het gebruik van haar casus en foto's.

Literatuur

1. Konstantinou MP, Krasagakis K. **Benign Familial Pemphigus (Hailey Hailey Disease)**. Treasure Island (FL), USA: StatPearls Publishing, 08-2022.
2. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. **Dermatology**. Fourth Edition. Chapter 59. USA: Elsevier, 2018:950-3.
3. Li P, Qi J, Zhou B, et al. **The Pathogenic Mechanism of the ATP2C1 p.Ala109_Gln120del Mutation in Hailey-Hailey Disease**. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2022;15:2169-75.

*S.J.J. Retra, arts in opleiding tot specialist dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

M.B. Visch, dermatoloog, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem