

Atypische wonden: Eigenaardige open wonden

Hoe blaarziekten ons blijven verrassen

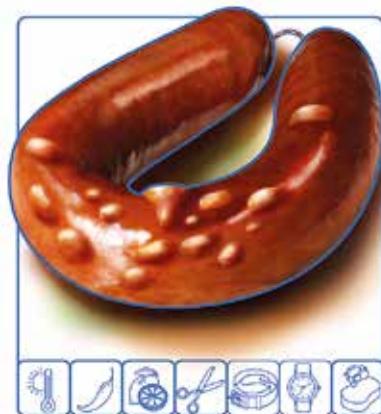
T. Blom, C. Kennedy*

Iedereen kent het wel: een blaar na een lange wandeling op matige schoenen of na het vastpakken van een te hete pan. Het is vervelend, maar gelukkig geneest het vaak vanzelf. Er bestaan ook aandoeningen waarbij er 'zomaar' blaren ontstaan. Deze blaarziekten kunnen grofweg in twee groepen verdeeld worden. Ten eerste de erfelijke blaarziekten en ten tweede de blaarziekten die ontstaan als onderdeel van een auto-immuunziekte. In dit artikel bespreken we twee auto-immuun blaarziekten, namelijk pemphigus vulgaris (PV) en bulleus pemphigoid (BP). In de praktijk zijn deze blaarziekten soms moeilijk te herkennen omdat de blaren niet altijd duidelijk te zien zijn. Het komt regelmatig voor dat de blaren snel 'kapot' gaan en dat er dan 'alleen maar' pijnlijke erosieve laesies te zien zijn. Hieronder een beknopte beschrijving van deze twee aandoeningen.

De in dit artikel gebruikte cases zijn gefingeerd.

Mevrouw Ö.

Mevrouw Ö. (39 jaar) is door de tandarts naar de dermatoloog doorverwezen in verband met 'zweren in de mond'. De assistent in opleiding op de poli dermatologie die mevrouw onderzoekt herinnert zich nog een presentatie waarbij de take home message was geweest 'denk aan de ziekte van Behçet' in het geval van terugkerende aften (1). Mevrouw Ö. heeft sinds enkele maanden last van wondjes in de mond die erg pijnlijk zijn. Tijdens het afnemen van de ziektegeschiedenis vertelt mevrouw veel pijn te hebben tijdens het vrijen. Ze kan zich niet meer herinneren wanneer het echt 'fijn' was, maar dat heeft zij haar veel jongere echtgenoot niet durven vertellen. De seksuele anamnese levert geen nieuwe gezichtspunten op, afgezien van het feit dat zij wel eens heeft gehoord dat er bij enkele tantes in Turkije 'ook iets was met zweren rond de vrouwelijkheid'. Ook heeft ze sinds twee weken grote rode plekken op de rug en de borsten. Het lijkt wel alsof haar huid daar erg kwetsbaar is, 'alsof ze deze er zo af kan schuiven'. Bij lichamelijk onderzoek worden erosies gezien in de mond en op de vulva. In de keel en in de ogen worden geen afwijkingen gezien. Op de romp worden de eerder beschreven rode plaques gezien die hier en daar erosief aandoen. Zie als voorbeeld foto 1-4. Zij gebruikt soms een hormoonzalf die zij ooit van een tante heeft gekregen. In verband met de pijnklachten wordt er geen speculumonderzoek verricht en wordt er volstaan met een visuele inspectie van de vulva. Wel worden er door de verpleegkundige onder



lokale verdoving biopsien afgenomen voor kweken en histopathologisch onderzoek. Met mw. Ö. wordt een telefonische afspraak gemaakt in verband met de uitslagen van histopathologie, kweken en het lab. Tot de uitslag binnen is krijgt zij het advies om de mond te spoelen met kamillethee.

Meneer Van der B ten O.

De laatste patiënt van het spreekuur is meneer Van der B. ten O. (86 jaar). Hij zit in een rolstoel en wordt begeleid door zijn schoonzoon. Meneer merkte veertien jaar geleden dat hij steeds kleiner ging schrijven en dat hij op een gegeven moment zijn handtekening niet meer kon zetten (meneer heeft altijd als notaris gewerkt). Vrij snel daarna ging zijn rechterhand trillen. In februari 2009 werd de diagnose ziekte van Parkinson gesteld. 'Maar' zegt hij, 'het is modieuzer om te zeggen dat je al dertien jaar met de ziekte van Parkinson leeft'. Sinds 2020 woont meneer in



Foto 1. Erosieve maculae, plaques en crustae romp.



Foto 2. Slappe bullae (ca. 20cm) op erythemateuze plaque en enkele crustae rug.



Foto 3. Erosieve laesies en ulcus vulva.



Foto 4. Erosieve laesies en ulcus onderkant tong, mondbodem en onderlip.

een verpleegtehuis. Hij meldt het afgelopen halfjaar veel last te hebben van hevig jeukende rode plekken in de ellebogen en op de romp. Nu zijn er sinds een week over het gehele lichaam stevige strakke blaren aanwezig, die op sommige plekken opengebarsten zijn en nare erosieve wonden hebben achtergelaten. Zie als voorbeeld foto 5 en 6. Ook bij meneer wordt materiaal voor histopathologisch onderzoek en lab afgenomen.

Bespreking Mevrouw Ö.

Bij mevrouw Ö. wordt de diagnose PV gesteld. Pemphigus is een groep blaarvormende auto-immuunaandoeningen van slijmvliezen en huid. De meest voorkomende vorm is PV met in Nederland een incidentie van jaarlijks 0,7 per 100.000 mensen. De gemiddelde patiënt is tussen de 40 en 60 jaar oud (2). De oorzaak is nog onbekend. Medicatie, infecties, stress, contactallergenen, voeding en fysische agentia zijn geduid als mogelijke uitlokkende factoren (3). De pathogenese van PV berust op het verlies van de onderlinge binding tussen keratinocyten. In een gezonde huid worden keratinocyten bij elkaar gehouden door



Foto 5. Crustae en excoriaties op erythematueuze ondergrond benen.



Foto 6. Excoriaties, crustae en gebarsten bullae op erythematueuze ondergrond billen en bovenbenen.

desmosomen. Patiënten met PV hebben IgG-antilichamen die binden aan de desmogleïne 1 en 3. Hierdoor wordt de cel-celbinding van de keratinocyten verstoord en vindt intra-epitheliale splijting plaats (4).

PV kan zich op verschillende manieren presenteren. In 50 - 80% van de patiënten met PV uit het zich in het begin door pijnlijke, slecht genezende erosies of ulceraties van met name orale mucosa. Dit kan problemen opleveren met eten en leiden tot ongewenst gewichtsverlies. De laesies kunnen ook ontstaan op andere mucosale oppervlakten. Genitale betrokkenheid, zoals bij onze patiënte, kan leiden tot een branderig gevoel, pijnlijke mictie en pijn bij het vrijen (dyspareunie). De mucosale afwijkingen worden in de helft van de patiënten na weken tot maanden opgevolgd door betrokkenheid van de huid. Op de huid veroorzaakt PV rode niet jeukende plekken (plaques) waarop zich slappe blaren kunnen vormen. Deze blaren gaan makkelijk stuk. Hierdoor verdwijnt het blaardak, dat een beschermende functie heeft voor de huid, en is de huid vatbaar voor secundaire infecties. Deze infecties, koorts en erosies kunnen leiden tot dehydratie en sepsis, wat de ziekte een potentieel levensbedreigend karakter geeft. Verder kan een Nikolsky I fenomeen gezien worden: bij wrijven over een normaal uitziende huid ontstaat een oppervlakkige blaar. Voorkeurslokalisaties zijn de bovenkant van de torso, de rug en de lichaamsplooiën. De blaren genezen over het algemeen zonder littekenvorming (4). Gezien de Turkse afkomst van mevrouw werd ook nog aan de ziekte van Behçet gedacht. Hierbij is er sprake van een vasculitis van de kleine bloedvaten dat vaak gepaard gaat met ulceraties van de slijmvliezen. In tegenstelling tot PV kunnen ook afwijkingen gevonden worden in ogen, longen, gewrichten en gastro-intestinaal. Op basis van het beeld van mw. Ö. bleef PV de waarschijnlijkheidsdiagnose. Behandeling van PV berust op onderdrukking van het immuunsysteem. Bij geringe huidafwijkingen kunnen

klasse III/IV topische corticosteroïden (0,5 mg/kg/dag) volstaan tot de ziekte in volledige remissie is. Bij uitgebreidere laesies en ulceraties wordt systemisch prednison gegeven. Dit wordt gegeven in een dosering van 0,5 tot 1,5 mg/kg/dag. In ernstige gevallen kan dit opgehoogd worden tot 2 mg/kg/dag. Bij remissie moet de dosis elke twee weken met 50% afgebouwd worden (5,6). Wegens de bijwerkingen bij langdurig hoge doseringen prednison, wordt het vaak gecombineerd met een corticosteroïd-sparend middel, zoals azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil of cyclofosfamide. Verdere aanvullende behandelingen zijn rituximab, intraveneuze immunoglobulinen en plasmaferese (7,8). De ziekte kent ondanks behandeling vaak een langdurig beloop: jarenlang tot levenslang. De mortaliteit bij PV is sterk afgenomen bij de introductie van systemische prednison in 1950. Deze is nog verder gereduceerd tot onder 5% na 1980 toen de adjuvante therapieën met immunosuppressiva werden geïntroduceerd (2).

Meneer van der B. ten O.

Bij meneer Van der B. ten O. wordt de diagnose bulleus pemfigoïd (BP) (voorheen parapemphigus) gesteld. BP is de meest voorkomende auto-immuun gemedieerde blaarziekte met een incidentie van 0,5 - 3,2 per 100.000 per jaar (9). Deze incidentie stijgt ten gevolge van de verbetering in het diagnosticeren van de ziekte en door de ouder wordende populatie. De ziekte treedt namelijk met name op bij ouderen boven de 60 jaar. Bepaalde medicijnen, zoals antibiotica, bloeddrukverlagers en antipsychotica, zijn verdacht voor het uitlokken van de ziekte. Het wordt geassocieerd met bepaalde dermatosen, zoals psoriasis en lichen planus en 22 - 46% van de patiënten met BP heeft op zijn minst één neurologische aandoening (10). Patiënten presenteren zich initieel vaak met jeukklachten, al dan niet begeleid door eczematueuze, papuleuze of urticariële laesies die weken tot maanden aanhouden.

In 20% van de patiënten ontstaan nooit blaren, dan is er sprake van non-bulleus cutaan pemphigoid. In het latere stadium van de ziekte ontstaan op de eerder aangedane gebieden stevige, met helder vocht gevulde bullae. Wanneer deze bullae stuk gaan, ontstaan er op de huid uitgebreide pijnlijke erosies en zelfs dieper gelegen ulceraties. Het kan over het gehele lichaam voorkomen, met als voorkeurslokalisatie de lichaamsplooiën van met name het onderlichaam. Bij BP is het Nikolsky II fenomeen positief: bij druk op de blaar verplaatst deze zich zijdelings. In 10 - 30% van de patiënten is er ook sprake van mucosale betrokkenheid. Dit wordt met name in de orale mucosa gezien. Het wordt minder vaak gezien in de laryngopharynx, nasale mucosa en genitale mucosa (11).

Bij de behandeling van BP wordt gebruik gemaakt van dezelfde medicatie als bij PV. Voor de dosering van topische steroïden wordt 30 - 40 mg/dag in twee doseringen genoemd. Voor de dosering van systemische corticosteroïden geldt voor milde BP een advies van 20 mg/kg/dag, voor matige BP 40 - 60 mg/kg/dag en voor ernstige BP 50 - 70 mg/kg/dag (11,12). Bij BP wordt aanvullend ook nog wel een combinatie van een tetracycline met nicotinamide (vitamine B3) gegeven (13). BP is een chronische ziekte met spontane exacerbaties en kan enkele maanden tot jaren aanhouden. In zo'n 30% van de gevallen treedt een recidief op binnen het eerste jaar van de behandeling. Na beëindiging van de behandeling na genezing treedt in ongeveer de helft van de patiënten een recidief op, meestal in de eerste drie maanden na het staken van de behandeling. In Europa is de mortaliteit in het eerste jaar 26,7% (14).

Conclusies

Dit artikel geeft een bondig overzicht van de twee meest voorkomende auto-immuun blaarziekten in Nederland. Deze aandoeningen kunnen zich vrij specifiek presenteren waardoor zij vaak laat ontdekt worden. Zorgverleners in de eerste lijn dienen alert te zijn in geval van uitgebreide erosies op het lichaam en eventueel gepaard gaande met slijmvliesafwijkingen. Wij hopen met dit artikel te hebben bijgedragen aan de vroege herkenning van aandoeningen

Addendum

Leefstijl en blaarziekten

Leefstijl neemt in de hedendaagse geneeskunde een belangrijke rol in beslag. Het is belangrijk te beseffen dat leven met een huid waarin zich zo makkelijk blaren vormen impact zal hebben op het dagelijks leven. Zaken om rekening mee te houden zijn:

- Extra oppassen met beschadigen van de huid (een krasje wordt al snel een nieuwe blaar).
- De huid en wonden goed schoonhouden om infecties te voorkomen.
- Bespreken met een professional hoe de blaren het best verzorgd kunnen worden.
- Losse kleding dragen vermindert wrijving op de huid en vastplakken van de kleding aan een blaar.
- Stress kan een negatieve invloed hebben op de huid. Het kan helpen om hulp te zoeken bij het vinden van een manier om te gaan met stress (deze kan verschillen per persoon).
- Uit de zon blijven en hitte vermijden. Beiden kunnen de blaarziekte verergeren.
- Via 'Netwerk voor Blaarziekten' kunnen patiënten met

Tabel 1. Overzicht PV en BP

	Pemphigus vulgaris	Bulleus pemphigoid
Leeftijd	40 - 60 jaar	> 60 jaar
Antilichamen	Tegen desmogleïne 1 en 3: onderdelen van desmosomen, die verantwoordelijk zijn voor de epitheliale cel-celadhesie.	Tegen BP180 en BPAG2: onderdelen van hemidesmosomen, die verantwoordelijk zijn voor adhesie tussen epidermis en dermis.
Histologie	Intra-epitheliale splijting met inflammatoire cellen in de blaarholte. Eén intacte rij cellen op de basale membraan. Deze splijten los van elkaar, maar niet van de basale membraan: 'tombstoning'.	Subepidermale splijting en dermaal infiltraat met veel eosinofielen in de blaarholte.
Klinische presentatie	■ slappe blaren ■ pijn zonder jeuk ■ vaak mucosale betrokkenheid ■ zelden blaarvorming ■ Nikolsky I fenomeen	■ strakke blaren ■ jeuk en pijn ■ zelden mucosale betrokkenheid ■ vaker blaarvorming ■ Nikolsky II fenomeen
Diagnostiek	Histopathologie	Histopathologie
Behandeling	Corticosteroïden, immuunsuppressie	Corticosteroïden, immuunsuppressie

Tabel 2. De mogelijke rol van dieet bij PV en BP (15-16)

	Trigger	Deficiëntie
Pemphigus Vulgaris	thiolen, allium (ui, knoflook) phenolen tannines isothiocyanaat (mosterd) cinnamine zuur (tomaat) trans retinoïsch zuur walnoten gluten	vitamine D koper selenium zink
Bulleus Pemphigoid	nikkel melk tomaat jodium gluten	vitamine D albumine

elkaar in contact gebracht worden.

■ Vermijden van zure, hete en pittige intake in het geval van orale laesies.

Verder kan er gekeken worden naar de voedingsstoffen in het dieet. Zoals genoemd wordt bij BP nicotinamide (vitamine B3) al regelmatig gesuppleerd. Een overzicht van verdere potentiële triggers en belangrijke deficiënties in het dieet wordt gegeven in tabel 2. In de behandeling van patiënten met PV of BP kunnen voedingssupplementen of juist een eliminatiedieet mogelijk een positief effect hebben (15-16).

Met dank aan Pieter Leenheer, medisch fotograaf afdeling Huidziekten LUMC, voor het beschikbaar stellen van de klinische foto's

Literatuur

- Kennedy C. **Atypische wonden: 'Niet alléén maar mondaften'**. WCS Nieuws, 2021;2:43-8.
- Kridin K. **Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities**. Immunol Res, 2018;66(2):255-270.
- Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, et al. **Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies**. Clin Dermatol, 2013;31(4):374-81.
- Stanley JR, Amagai M. **Pemphigus, Bullous Impetigo, and the Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome**. N Engl J Med, 2006;355:1800-10.
- Buonavoglia A, Leone P, Dammaco R, et al. **Pemphigus and mucous membrane pemphigoid: An update from diagnosis to therapy**. Autoimmun Rev, 2019;18(4):349-58.
- Harman KE, Albert S, Black MM. **Guidelines for the management of pemphigus vulgaris**. Br J Dermatol, 2003;149(5):926-37.
- Santoro FA, Stoopler ET, Werth VP. **Pemphigus**. Dent Clin North Am, 2013;57(4):597-610.
- Didona D, Maglie R, Eming R, et al. **Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies**. Front Immunol, 2019;10:1418.
- Rhijn van B, Sanders K, Sigurdsson V. **Landelijke werkgroep**

blaarziekten. UMC Utrecht. Bewustzijnsproject. 2018

- Kridin K, Ludwig RJ. **The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations**. Front Med, 2018;20:5:220.
- Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, et al. **Bullous pemphigoid**. An Bras Dermatol, 2019;94(2):133-46.
- Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, et al. **Guidelines for the management of bullous pemphigoid**. Br J Dermatol, 2002;147(2):214-21.
- Bernard P, Antonicelli F. **Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment**. Am J Clin Dermatol, 2017;18(4):513-28.
- Fedeles F, Murphy M, Rothe MJ, et al. **Nutrition and bullous skin diseases**. Clin Dermatol, 2010;28(6):627-43.
- Stoj V, Lu J. **Nutrition and bullous diseases**. Clin Dermatol, 2021;19:So738-081X(21)00221-2.
- Tur E, Brenner S. **Diet and Pemphigus: In Pursuit of Exogenous Factors in Pemphigus and Fogo Selvagem**. Arch Dermatol, 1998;134(11):1406-10.

*Tiki Blom, coassistent, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden

Cornelis (Kees) Kennedy, stafdocent afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden