



# Een baby met blaren

R. Baardman<sup>1</sup>, J.C. Duipmans<sup>2</sup>, M.C. Bolling<sup>3</sup>

Er kunnen verschillende oorzaken ten grondslag liggen aan blaarvorming bij een baby. Hier beschrijven we twee neonaten met mechanische huidfragiliteit en initieel milde blaarvorming en nagelafwijkingen, hetgeen helaas bleek te berusten op een ernstige vroeg letale vorm van de erfelijke blaarziekte epidermolysis bullosa (EB). Deze casus tonen dat de uitgebreidheid van de blaren niet altijd voorspellend is voor de prognose.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

**Casus 1** – Een 4-dagen oude à terme neonaat werd door de kinderarts verwezen naar het Centrum voor Blaarziekten vanwege sinds de geboorte bestaande ontvelingen en huidafwijkingen rondom de nagels. In eerste instantie werd gedacht aan frictieblaren of impetigo bullosa, maar vanwege verdere uitbreiding van de huidafwijkingen onder antibiotica werd EB vermoed.

**Casus 2** – Een 23-dagen oude à terme neonaat werd door de dermatoloog verwezen naar het Centrum voor Blaarziekten vanwege sinds 1 dag postpartum bestaande nagelafwijkingen en blaren. In eerste instantie werd gedacht aan impetigo bullosa, maar vanwege verdere uitbreiding van de blaren onder antibiotica werd EB (acquisita) vermoed.

Bij dermatologisch onderzoek waren beide neonaten helder en alert. Op de romp en nates waren erosies zichtbaar met granulerende wondbodems, gele crustae (figuur 1A), en enkele blaardaken (figuur 1B). Tevens verspreid over het lichaam enkele slappe en pral gespannen bullae en vesikels. Aplasia cutis congenita ontbrak. Rondom de nagels van de vingers en tenen zagen we paronychia met hypergranulatie, distale onycholyse en iets gele nagels (figuur 1C). Inspectie van de slijmvliezen toonde forse erosies op het palatum en de gingiva (figuur 1D). De skin-rub test was positief.

De werkdiagnose was een vorm van EB. Voor een uitgebreide differentiaal diagnose van een neonaat met blaarvorming, zie tabel 1.

Herhaalde huidkweken waren negatief, met lage infectieparameters (elders).

**Casus 1 en 2** – Immunofluorescentie (IF) van twee Ø 4mm snap-frozen huidbiopten (gezonde huid en rand blaar) toonde een junctionele splijting, met volledige afwezigheid van laminine-332 (figuur 1F). Met DNA-analyse (whole-exome sequencing, EB panel) werden in beide gevallen twee pathogene mutaties in het *LAMB3* gen aangetoond.



**Figuur 1.** Klinische kenmerken en moleculaire afwijkingen bij aanvullend onderzoek bij beide neonaten met JEB-severe. (A) Op de nates een pral gespannen bulla en erosies, met granulerende wondbodems en gele crustae. (B) Uitgebreide erosies op de buik met een slappe bulla, blaardak nog aanwezig. (C) Periunguaal erytheem, hypergranulatie, iets gele nagels, crustae en distale onycholyse. (D) Intra-orale erosies van de gingiva. Aanvullend onderzoek middels IF toont een junctionele splijting (\*) met volledige afwezigheid van laminine-332 bij beide neonaten (F) ten opzichte van controle (E).

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

<sup>2</sup> Verpleegkundig specialist, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

<sup>3</sup> Dermatoloog, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen..

Tabel 1. Differentiële diagnose bij een neonaat (<4 weken) met blaarvorming.

Blaren bij een neonaat <4 weken	1 <sup>o</sup> presentatie	Distributie (voorkeurslocatie)	Morfologie	Nikolsky gezonde huid	Splijtingsniveau
<b>Infectieus</b>					
<i>Viraal</i>					
• Herpes simplex	≥ Dag 1	Overall (scalp, torso)	Vesikels/pustels in rode hof	Negatief	Intra-epidermaal
• Varicella	< 2 weken	Gegeneraliseerd	Vesikels/pustels	Negatief	Intra-epidermaal
<i>Bacterieel</i>					
• Impetigo bullosa	≥ Dag 2	Luiergebied, peri-umbilicaal	Pustels, bullae, gele crustae	Negatief	Subcorneaal
• SSSS	≥ Dag 2	Gegeneraliseerd (perioraal)	Ontvellingen op rode bodem	Positief	Subcorneaal
• Candidiasis	≥ Dag 1	Gegeneraliseerd (luiergebied, plooien)	Erosief erytheem, pustels	Negatief	Intra-epidermaal (pustel)
<b>Auto-immuun</b>					
• Neonatale pemphigus	Congenitaal	Plooien, slijmvlies	Ontvellingen, bullae	Positief	Intra-epidermaal
• Neonatale pemfigoïd	Congenitaal	Handen en voeten, gegeneraliseerd	Gespannen bullae	Negatief	Subepidermaal
<b>Exogeen</b>					
• FRICTIEBLAREN	≥ Dag 1	Lokaal	Erytheem, erosies, gespannen bullae	Negatief	Intra-epidermaal
• Brandwonden	≥ Dag 1	Lokaal	Erytheem, bullae, erosies	Negatief	Subepidermaal
• Insectenbeten	≥ Dag 1	Lokaal (blootgestelde huid)	Erythemateuze papels, noduli, vesikels	Negatief	Subepidermaal
<b>Genetisch</b>					
<i>Epidermolysis Bullosa</i>					
• EB Simplex	Congenitaal	Gegeneraliseerd, gelokaliseerd	Bullae, aplasia cutis	Positief/negatief	Intra-epidermaal
• Junctionele EB	Congenitaal	Gegeneraliseerd	Bullae, hypergranulatie, erosies, aplasia cutis	Positief	Lamina lucida
• Dystrofische EB	Congenitaal	Gegeneraliseerd, gelokaliseerd, plooien	Bullae, erosies, milia, verlittekening	Positief	Sublamina densa
• Focale dermale hypoplasie	Congenitaal	Overall (armen, benen, scalp)	Bullae, aplasia cutis	Negatief	Geen, dermale hypoplasie
• Mastocytose	≥ Dag 1	Overall	Bullae op peau d'orange	Negatief	Subepidermaal
• Incontinentia pigmenti	≥ Dag 1	Extremiteten	Vesikels, hyperkeratose	Negatief	Intra-epidermaal
• Bulleuze ichthyosis	Congenitaal	Gegeneraliseerd	Erythrodermie, bullae, erosies	Negatief	Intra-epidermaal

Congenitaal, presentatie bij de geboorte; ≥ dag 1, presentatie snel na de geboorte; ≥ dag 2, presentatie vanaf enkele dagen na de geboorte; < 2 weken, presentatie doorgaans in de eerste 2 weken na de geboorte. In alle gevallen geldt dit als mogelijk eerste presentatiemoment, het kan zich echter ook pas later (dagen tot weken) presenteren. Gebaseerd op de tabel 'Differentiaal diagnose blaren bij jonge kinderen' (voorheen in Huidhuis).

Op basis van het klinisch beeld en de uitslagen van aanvullend onderzoek werd de diagnose junctionele epidermolysis bullosa severe gesteld (JEB-severe, voorheen Herlitz).

## BESPREKING

JEB-severe is een ernstige vorm van EB, een groep van genetische mechanobulleuze aandoeningen, die sterk in ernst variëren. Afhankelijk van het splijtingsniveau in de huid wordt EB verdeeld in vier hoofdvormen (EB simplex: intra-epidermaal (basaal), JEB: lamina lucida, dystrofische EB: sublamina densa en Kindler EB, gemend splijtingsniveau), met meer dan 30 verschillende subvormen. [1] EB is een zeldzame ziekte, met een incidentie van 41.3 (per 1.000.000 levendgeborenen) en prevalentie van 22.4 (per 1.000.000 personen), resulterend in ± 10 EB-geboortes per jaar en ± 400 EB-patiënten in Nederland. [2]

JEB-severe wordt veroorzaakt door biallelische mutaties in één van de drie genen verantwoordelijk voor laminine-332 (LAMA3, LAMB3 of LAMC2), een belangrijk hechtingsmolecuul ter plaatse van de lamina lucida in de basaalmembraan zone. Bij JEB-severe is laminine-332 geheel afwezig. Een neonat met JEB-severe presenteert zich vaak met enkele solitaire blaren en nagelafwijkingen, in de loop van weken overgaande in meer gegeneraliseerde mechanische blaarvorming en wondgenezingsproblemen. Vaak gaat dit gepaard met slijmvliesbetrokkenheid (intra-orale erosies of blaren, en heesheid) en

soms met aplasia cutis congenita. Kenmerkend voor een vorm van EB is een positieve skin-rub test.

De diagnose EB wordt gesteld op basis van klinische kenmerken (onder andere blaren, milia, verlittekening, nagel- en tandafwijkingen), moleculaire afwijkingen (huidbiopten voor EM en IF: splijtingsniveau, structurele afwijkingen basaal-membraan zone en eiwitexpressie) en genetische afwijkingen (DNA-analyse: pathogene variatie(s) in één van de 16 EB-genen). [3] Histopathologie (verse blaar, <24 uur oud) is niet conclusief, wel kan door middel van het splijtingsniveau onderscheid gemaakt worden met staphylococcal scalded skin syndrome en impetigo bullosa, met beiden een subcorneale splijting.

Het snelste diagnosticum is IF op een snap-frozen huidbiopt, met een uitslag <24 uur in het Centrum voor Blaarziekten. Bij EB, met name bij de ernstige vormen, is snelle herkenning van het ziektebeeld en het stellen van een juiste diagnose essentieel om duidelijkheid te krijgen over de prognose en behandelingsmogelijkheden, of -beperkingen. Bovenal kan een juiste diagnose eventuele onzekerheid bij ouders wegnemen. Er is geen curatieve behandeling voor JEB-severe. Gezien de slechte prognose met een gemiddelde overleving van vier à vijf maanden is de zorg bij JEB-severe volledig gericht op het bieden van comfort, middels wondzorg en pijnbestrij-

ding. [2,4,5] Er vinden geen levensverlengende ingrepen/ behandelingen plaats. De palliatieve zorg kan thuis of in een ziekenhuis in eigen regio plaatsvinden, afhankelijk van de wensen van ouders. Bij JEB-severe treedt in de eerste weken uitbreiding van de wonden, blaren en erosies op. In de loop van weken tot maanden ontstaan failure to thrive, luchtwegproblematiek en een verhoogde infectiegevoeligheid welke uiteindelijk leiden tot vervroegd overlijden, in een palliatieve setting. Deze ernstige diagnose, de infauste prognose, het

beloop, en het uiteindelijke overlijden van een kind is voor de ouders vreselijk moeilijk en verdrietig. Aandacht voor de behoeften en wensen, en begeleiding van de ouders is een essentieel onderdeel van de zorg.

Na slechts 3 maanden overleden beide baby's, na palliatieve sedatie, aan de gevolgen van failure to thrive en uitgebreide huidloslating. Het klinisch beloop van beide casussen is kenmerkend voor JEB-severe.

## SAMENVATTING

Junctionele epidermolysis bullosa severe (JEB-severe, voorheen Herlitz) is een ernstige, vroeg letale vorm van de erfelijke blaarziekte epidermolysis bullosa (EB), met een gemiddelde levensverwachting van vier tot vijf maanden. Opvallend genoeg is de blaarvorming bij JEB-severe in de eerste weken juist zeer mild en wordt in eerste instantie vaak een relatief onschuldige oorzaak van blaarvorming vermoed, zoals frictie of impetigo (bullosa). De diagnose kan snel worden gesteld met een snap-frozen huidbiopt voor immunofluorescentie op aanwezigheid van het eiwit laminine-332 (afwezig bij JEB-severe). In dit artikel beschrijven we twee neonaten met milde blaarvorming vanaf de geboorte en (kenmerkende) nagelafwijkingen, hetgeen helaas bleek te berusten op JEB-severe. Beide baby's overleden rond de leeftijd van drie maanden. Een snelle en adequate diagnose is belangrijk voor bepaling van de prognose en het maken van keuzes rondom het al dan niet inzetten van additionele interventies, in samenspraak met de ouders.

## TREFWOORDEN

blaarziekte - (junctionele) epidermolysis bullosa – genodermatosen – Herlitz - neonaat

## SUMMARY

Junctional epidermolysis bullosa severe (JEB-severe, formerly Herlitz) is a severe and early lethal type of the hereditary blistering disease epidermolysis bullosa (EB), with an average life expectancy of for to five months. Remarkably, in the first few weeks the blister formation is mild, and often relatively harmless causes of blistering are suspected, such as friction or impetigo (bullosa). The diagnosis is rapidly made with a snap-frozen skin biopsy for immunofluorescence microscopy to detect a potential deficiency of the protein laminin-332 (absent in JEB-severe). In this report we describe two neonates with mild blistering since birth and (characteristic) nail abnormalities, which unfortunately turned out to be JEB-severe. Both babies died around the age of three months. A quick and adequate diagnosis is essential for the prognosis and making choices whether or not to use additional interventions, in consultation with the parents.

## KEYWORDS

blistering disease - (junctional) epidermolysis bullosa – genodermatoses – Herlitz - newborn

## VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):614-27.
2. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, et al. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB more common than previously assumed? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):995-1006.
3. Has C, Bolling MC, Charlesworth AV, et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):574-92.
4. Yuen WY, Duipmans JC, Molenbuur B, et al. Long-term follow-up of patients with Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):374-82.
5. Yuen WY, Duipmans JC, and Jonkman MF. The needs of parents with children suffering from lethal epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):613-8.

## CORRESPONDENTIEADRES

Rosalie Baardman  
E-mail: r.baardman@umcg.nl