

Laserbehandeling bij morbus Hailey-Hailey

M. Sprengers¹, D. De Coster², A.H.M.M. Arits³, V.L.R.M. Verstraeten³

- ¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht
- ² Student geneeskunde, Universiteit Maastricht, Maastricht
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:
V.L.R.M. Verstraeten
E-mail: valerie.verstraeten@mumc.nl

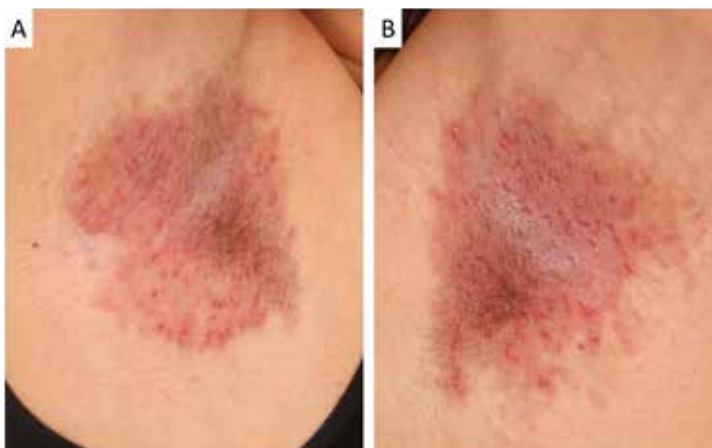
MORBUS HAILEY-HAILEY

Morbus Hailey-Hailey, ook wel pemphigus benignus familiaris chronicus genaamd, is een autosomaal dominante genodermatose die voor het eerst werd beschreven in 1939 door de broers Hugh en Howard Hailey. Deze huidaandoening manifesteert zich voornamelijk tussen het 20^e en 30^e levensjaar. Het betreft een chronische ziekte, gekenmerkt door terugkerende erosies die worden uitgelokt door wrijving, transpiratie, lokale infectie en UV-straling.¹ De erosieve plaques ontstaan met name in de lichaamssplooiën en ter plaatse van de nek.² De initiële huidmanifestaties zijn vaak slappe vesikels op een erythemateuze bodem, die makkelijk kunnen ruptureren en secundair infecteren, met pijnklachten tot gevolg. Uiteindelijk ontstaan uitgebreide erosieve plaques. Genezing gaat vaak gepaard met hyperpigmentatie.³

M. Hailey-Hailey wordt veroorzaakt door een autosomaal dominante mutatie in het *ATP2C1*-gen coderend voor hSPCA1, een ATP-gekoppelde Ca²⁺-pomp die calcium naar het golgiapparaat transporteert. Een mutatie in het *ATP2C1*-gen resulteert in een verminderde Ca²⁺-opslag. Normale Golgi Ca²⁺-levels zijn essentieel voor de verwerking van eiwitten in het golgiapparaat, met name van desmosomale en tight junction-eiwitten.⁴ Afwijkende Ca²⁺-levels leiden bijgevolg tot acantholyse. Mutatie in deze ATP-gekoppelde Ca²⁺-pomp verstoort eveneens het cytoskelet en meer bepaald de organisatie van actine stress fibers die bijdraagt aan de acantholyse. Een aandoening verwant aan M. Hailey-Hailey is M. Darier, veroorzaakt door een defect binnen een andere ATP-gekoppelde calciumpomp gecodeerd door het *ATP2A2*-gen. Ca²⁺-pompen zijn in het gehele lichaam aanwezig en van essentieel belang onder andere voor de hartspierfunctie. Hier betreft het echter andere Ca²⁺-pompen dan deze die afwijkend zijn in M. Hailey-Hailey en M. Darier waardoor de systemische betrokkenheid in deze ziekten beperkt blijft.³

Naast de kiembaanmutatie zijn er eveneens mozaïekmanifestaties van M. Hailey-Hailey beschreven. De type 1-manifestatie betreft een postzygotische mutatie in plaats van een kiembaanmutatie. De letsels komen segmentaal voor met een ernst vergelijkbaar aan die bij de autosomaal dominante kiembaanvariant. Buiten het betrokken segment is de huid zowel op klinisch als genetisch vlak normaal. De type 2-variant betreft een verlies van heterozygositeit in een patiënt met een autosomaal dominante kiembaanmutatie waardoor beide allelen betrokken worden en de ziekte in het betrokken segment zich ernstiger manifesteert dan in de overige gebieden.^{5,6}

Verskillende behandelingen zijn beschreven, doch deze leveren met name symptoomverlichting of tijdelijke genezing op. Topicale corticosteroiden, al dan niet gecombineerd met lokale antiseptica, zijn de meest gangbare en effectieve aanpak. Intralesionale corticosteroiden zijn eveneens beschreven.³ Net als bij M. Darier zijn orale retinoiden een optie doch niet altijd effectief.⁷ Immunosuppressieve middelen waaronder prednison, dapsone, cyclosporine en methotrexaat worden beperkt ingezet bij ernstige en therapierefractaire M. Hailey-Hailey.³ Waar in het verleden sommige



Figuur 1. Erosieve erythemateuze plaque in de rechteraxilla (A) en de linkeraxilla (B) bij een 43-jarige patiënte met M. Hailey-Hailey.

letsels chirurgisch werden verwijderd, is er heden steeds meer ervaring met dermabrasie en ablatieve lasertherapie waaronder de CO₂ en Er:YAG-laser.³ Ook fotodynamische therapie is beschreven als behandeling bij M. Hailey-Hailey met matige resultaten binnen een zeer kleine patiëntpopulatie.⁸

CASUS

Onze patiënte betreft een 43-jarige dame, bekend met erythemateuze erosieve plaques in de axillae die histopathologisch karakteristiek zijn voor M. Hailey-Hailey (figuur 1). De patiënte ervaart de huidlaesies als pijnlijke brandwonden die haar zowel in dagelijkse activiteiten als tijdens het sporten beperken. Naast de fysieke beperking heeft patiënte ook te kampen met schaamte. Met lokale steroïden wordt de inflammatie reactief op de acantholyse onderdrukt, wat enige verlichting oplevert. Echter bovengenoemde therapie bleek niet afdoende. In ons centrum behandelden we patiënte met ablatieve Er:YAG-laser (2940 nm, Burane, LaserVision, Nederland) onder lokale verdoving op de poliklinische operatiekamer. Afhankelijk van de uitgebreidheid van de laesies kan deze interventie ook onder algehele narcose op het chirurgisch dagcentrum plaatsvinden. Na de laserbehandeling ontstaat een erosieve plaque ten gevolge van ablatie tot op de reticulare dermis (figuur 2). Als nazorg wordt gewoonlijk fucidine zalf en urgotul verband gegeven. Daarnaast wordt op basis van de anamnese al dan niet profylactisch valaciclovir 500 mg eenmaal daags voorgeschreven gedurende tien dagen ter preventie van een herpesinfectie.⁹ Omdat patiënte meermaals herpes labialis had doorgemaakt, werd valaciclovir gestart.

Eén week na de behandeling is de erosieve plaque reeds volledig geheeld (figuur 3). Zes weken na de behandeling is het betreffende defect volledig hersteld met minimale littekenvorming (figuur 4). Vier maanden na behandeling ziet het litteken er nog fraaier uit, met tot op heden geen aanwijzingen voor recidief (figuur 5).

BESPREKING

Uit de literatuur blijkt ablatieve lasertherapie bij M. Hailey-Hailey een efficiënte behandeling die tot complete dan wel partiële remissie leidt. De meeste studies beschrijven een behandeling met de CO₂-laser, enkele studies hanteren de Er:YAG-laser. In alle gevallen is er een duidelijke winst in kwaliteit van leven. De maximaal beschreven follow-up was een periode van 19 jaar, in de minderheid der gevallen trad recidief op.^{1,5,6,10}

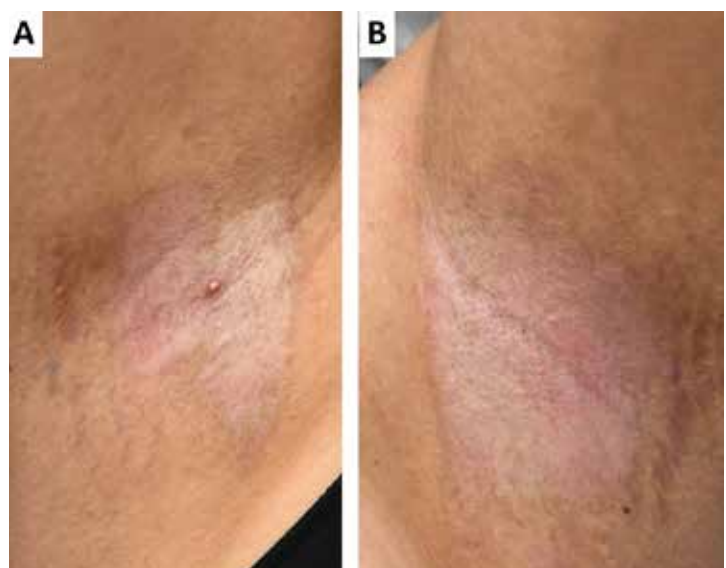
Zowel de CO₂-laser als de Er:YAG-laser kunnen in een volledig (niet-gefractioneerde) ablatieve modus gebruikt worden. De CO₂-laser heeft een golflengte van 10600 nm terwijl de Er:YAG-laser een golflengte heeft van nabij 2940 nm (figuur 6). De Er:YAG-laser reikt dan ook minder diep dan de CO₂-laser, maar belangrijker nog is dat de Er:YAG-laser een



Figuur 2. Erosie in de rechteraxilla (A) en de linkeraxilla (B) onmiddellijk na de behandeling met de Er:YAG-laser. Het gehyppigmenteerde gebied op foto A betreft een reeds eerder behandelde proefflek.



Figuur 3. Heling een week na Er:YAG-lasertherapie van de plaque in de linkeraxilla.

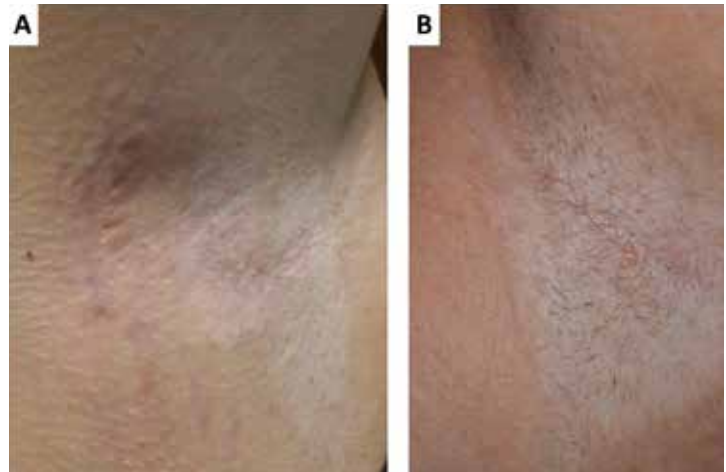


Figuur 4. Litteken zes weken na behandeling van de rechteraxilla (A) en de linkeraxilla (B).

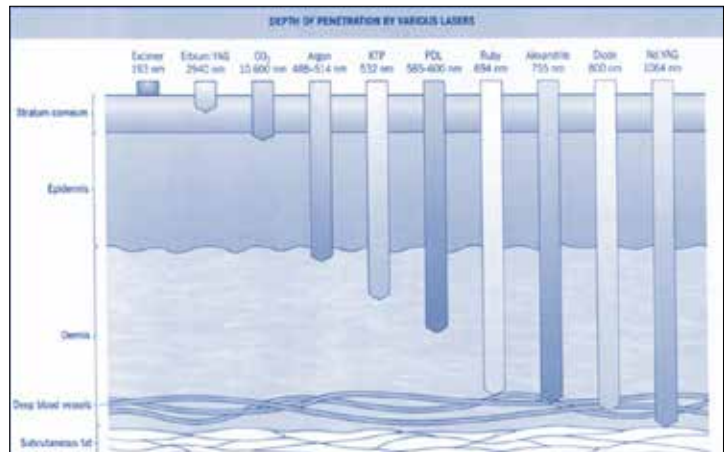
veel hogere absorptiecoëfficiënt voor water heeft vergeleken met de CO₂-laser (figuur 7). Hierdoor gaat er minder warmte naar de diepte. De Er:YAG-laser is daardoor een stuk veiliger en het effect beter te controleren. Dit laatste is zeker van belang bij behandeling van de ledematen alwaar de CO₂-laser makkelijker tot hypertrofische littekens leidt.³ Het is intrigerend hoe ablatie van een M. Hailey-Hailey-plaque kan leiden tot volledige genezing. Mogelijk is dit te herleiden tot de diverse stamcelpopulaties die voor de homeostase en regeneratie van de huid van belang zijn.¹¹ Een drietal stamcelpopulaties zijn beschreven in de huid: de interfolliculaire stamcelpopulatie, de stamcellen aan de isthmus nabij de inmonding van de talgklier in het haarfollikel en een laatste populatie in de 'bulge'-regio aan de basis van de musculus arrector pili (figuur 8). Wanneer we enkel de epidermis en begin van de papillaire dermis middels laserablatie verwijderen, treedt zeer snel een recidief op van de Hailey-Hailey-plaque. Ablatie die iets verder gaat tot op de reticulair dermis, en hierdoor zowel de interfolliculaire als de isthmus stamcelpopulatie treft - doch waarschijnlijk niet de iets dieper gelegen 'bulge'-populatie - is het meest effectief met herstel binnen de twee weken. De 'bulge'-stamcellen zijn normaliter enkel verantwoordelijk voor haarfollikelregeneratie, maar in geval van verwonding kunnen zij tot alle type huidcellen aanleiding geven.¹¹ Mogelijks bevatten deze 'bulge'-stamcellen niet de calciumpomp die betrokken is bij Hailey-Hailey waardoor na laser sanatio optreedt. Om deze hypothese te testen zouden we de 'bulge'-stamcellen moeten isoleren om te kijken of zij de in Hailey-Hailey getroffen calciumpomp hSPCA1 tot expressie brengen. Indien zij deze niet tot expressie brengen is dit een mogelijke verklaring waarom de heling zo snel optreedt en de huidtextuur die ontstaat na laserablatie vrij blijft van recidief.

Wanneer we met laserablatie tot op de reticulair dermis gaan, is de resulterende huidtextuur nog steeds soepel, vergelijkbaar met de omgevende gezonde huid, deels wel gehypopigmenteerd of gehyperpigmenteerd. Ook de haren blijven aanwezig in de gelaserde huidarealen. Patiënten zijn hierdoor zeer tevreden over de grote winst in kwaliteit van leven.

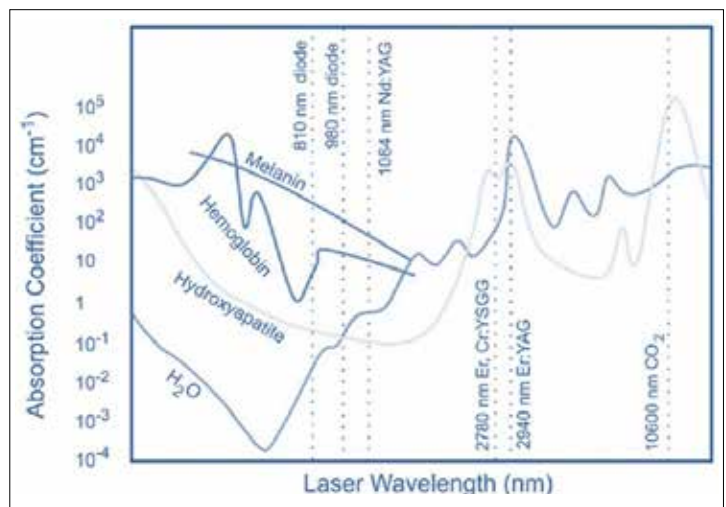
Ablatie kan zowel met de CO₂-laser als de Er:YAG-laser uitgevoerd worden. Echter, gezien de veel hogere absorptie van de Er:YAG-laser in water kan een zeer efficiënte ablatie met minimale warmtetransmissie naar de diepte bereikt worden. Hierdoor is er een minimale kans op storende littekens.³ Concluderend kunnen we stellen dat ablatieve laser het overwegen waard is als behandeling van de hardnekkige erosieve plaques bij M. Hailey-Hailey. In ieder geval ziet onze patiënte het voordeel van een éénmalige behandeling met heling binnen twee weken en een blijvend effect voor minstens een half jaar en hopelijk voor altijd.



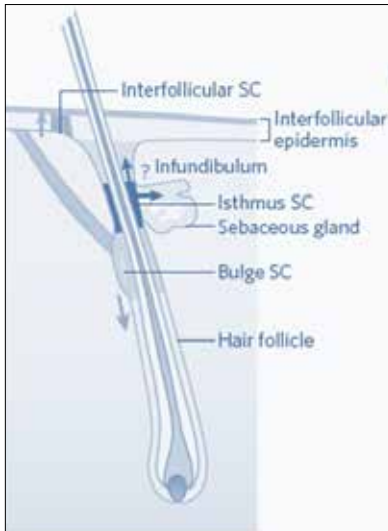
Figuur 5. Soepel en gehypopigmenteerd restlitteken vier maanden na behandeling van de rechteraxilla (A) en de linkeraxilla (B).



Figuur 6. Op deze afbeelding wordt de penetratiediepte van de verscheidene lasers weergegeven. De Er:YAG-laser heeft een golflengte van 2940 nm, de CO₂-laser een golflengte van 10600 nm. Afbeelding uit Bologna J. Et al, Bologna, 2^e druk.³



Figuur 7. In deze grafiek wordt de absorptiecoëfficiënt van de verschillende lasers voor de verschillende chromoforen weergegeven. De Er:YAG-laser vertoont een veel hogere absorptiecoëfficiënt voor water dan de CO₂-laser. Afbeelding uit Kolahi, J. & Birang, R. CO₂-lasers to destroy defiance of nanobacteria. Dent, 2015.¹²



Figuur 8. Tekening van een doorsnede van een haarfollikel in de huid met daarbij de lokalisatie van de drie voornaamste stamcelpopulaties in de huid: de interfolliculaire stamcelpopulatie (interfollicular SC), de stamcellen aan de isthmus (isthmus SC) nabij de inmonding van de talgklier in het haarfollikel en een laatste populatie in de 'bulge'-regio (bulge SC) aan de basis van de musculus arrector pili. Afbeelding overgenomen uit Blanpain, C. Stem cells: Skin regeneration and repair. *Nature* 464, 686–687, 2010.¹¹

LITERATUUR

1. Pretel-Irazabal M, Lera-Imbuluzqueta JM, Espana-Alonso A. Carbon dioxide laser treatment in Hailey-Hailey disease: a series of 8 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:325-33.
2. Tomaszewska KA, Gerlicz-Kowalczyk Z, Kregiel M, et al. The coexistence of Darier's disease and Hailey-Hailey disease symptoms. *Postepy Dermatol Alergol* 2017;34:180-3.
3. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology: 3th Edition* 2012.
4. Raiko L, Siljamaki E, Mahoney MG, et al. Hailey-Hailey disease and tight junctions: Claudins 1 and 4 are regulated by ATP2C1 gene encoding Ca(2+)/Mn(2+) ATPase SPCA1 in cultured keratinocytes. *Exp Dermatol* 2012;21:586-91.
5. Hochwalt PC, Christensen KN, Cantwell SR, et al. Carbon dioxide laser treatment for Hailey-Hailey disease: a retrospective chart review with patient-reported outcomes. *Int J Dermatol* 2015;54:1309-14.
6. Falto-Aizpurua LA, Griffith RD, Yazdani Abyaneh MA, et al. Laser therapy for the treatment of Hailey-Hailey disease: a systematic review with focus on carbon dioxide laser resurfacing. *Journal of the European Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1045-52.
7. Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992;126:275-82.
8. Alsahli M, Debu A, Girard C, et al. Is photodynamic therapy a relevant therapeutic option in refractory benign familial pemphigus (Hailey-Hailey disease)? A series of eight patients. *The J Dermatolog Treat* 2017:1-5.
9. Lee GH, Kim YM, Lee SY, et al. A case of eczema herpeticum with hailey-hailey disease. *Ann Dermatol* 2009;21:311-4.
10. Beier C, Kaufmann R. Efficacy of erbium:YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 1999;135:423-7.
11. Blanpain C. Stem cells: Skin regeneration and repair. *Nature* 2010;464:686-7.
12. Kolahi J, Birang R. CO₂ lasers to destroy defiance of nano-bacteria. *Dent Hypotheses* 2015;6(3).

SAMENVATTING

Morbus Hailey-Hailey is een zeldzame acantholytische genodermatose die zich kenmerkt door recidiverende erosies binnen matig scherp omschreven erythematuze plaques, voornamelijk in de lichaamsplooiën. Uitlokkende factoren zijn onder andere warmte, transpiratie en frictie. Patiënten ervaren veel pijnklachten met daarbij beperking in het dagelijks leven. Meerdere lokale en systemische therapieën zijn beschreven doch resultaten meestal in tijdelijke verbetering. Bij ernstige of therapieresistente letsels wordt zelfs chirurgie overwogen. Behandeling met de ablatieve laser kan een alternatief zijn. In de literatuur zijn goede langetermijnresultaten beschreven na behandeling met de Er:YAG-laser en de CO₂-laser. Hier beschrijven we onze resultaten met de Er:YAG-laser (Burane, LaserVision). Onze indexpatiënte meldt een goed resultaat na een eenmalige behandeling met tot op heden geen recidief.

TREFWOORDEN

morbus Hailey-Hailey – pemphigus benignus familiaris chronicus – genodermatose – ATP2C1 – behandeling – Er:YAG-laser

SUMMARY

Hailey-Hailey disease, also referred to as benign familial pemphigus, is a rare genodermatosis that results in painful erosions in erythematous plaques in the skin creases. Heat, sweat and friction usually worsen the disease. Beside pain, morbus Hailey-Hailey also restricts patients activities. Topical or systemic treatment aims to reduce pain and itch, and to prevent flare ups. Ablative laser therapy has been reported to eradicate disease in some cases or cause partial remission in others. Here, we present our results of Er:YAG ablativ laser therapy in a patient with Hailey-Hailey disease. Our patient experienced significant improvement with no reported recurrences.

KEYWORDS

Hailey-Hailey disease – benign familial pemphigus – genodermatosis – ATP2C1 – treatment – Er:YAG laser

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen