



# Klinische en ultrastructurele remissie van M. Hailey-Hailey na Erbium:YAG laser

M.P.H. Debeuf<sup>1,2</sup>, V.L.R.M. Verstraeten<sup>1,2,3</sup>

Morbus Hailey-Hailey is een autosomaal dominante genetische huidaandoening die zich kenmerkt door pijnlijke erosieve plaques in de huidplooiën. De ziekte kan resulteren in een fors verminderde levenskwaliteit. Door klinische heterogeniteit wordt de ziekte vaak laat gediagnosticeerd. De behandeling is vooral gericht op het onderdrukken van inflammatie en leidt meestal niet tot langdurige remissie. Hier presenteren wij de klinische en ultrastructurele remissie van 77 Hailey-Hailey plaques na een eenmalige behandeling met Er:YAG laser ablatie.

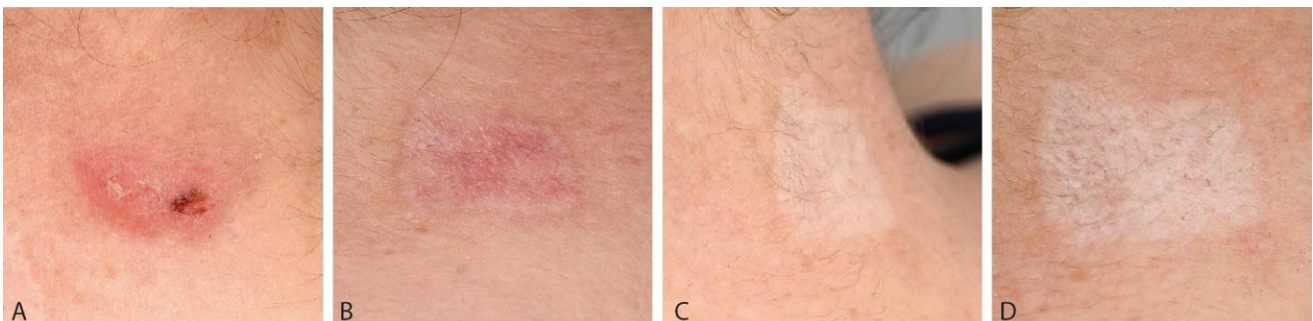
## ACHTERGROND

Morbus Hailey-Hailey wordt veroorzaakt door een mutatie in het *ATP2C1* gen, dat codeert voor de intracellulaire calciumpomp hSPCA1 in het Golgiapparaat. Deze pomp is cruciaal voor de calciumhomeostase in de cel en voor de verwerking van desmosomale eiwitten. Het defect in calciumhuishouding leidt tot verzwakte desmosomen. Hierdoor wordt de hechting tussen keratinocyten in de epidermis verstoord waardoor ze elkaar loslaten en er histologisch acantholyse optreedt. De huidige behandelmogelijkheden zijn beperkt en zorgen meestal niet voor lange termijn remissie. Door de enorme impact op kwaliteit van leven is de vraag naar nieuwe behandelingen groot. Dermabrasie en chirurgische verwijdering van Hailey-Hailey letsels zijn enkele malen beschreven met goede baat, doch tevens een iets groter risico op complicaties zoals infectie, littekenvorming en een slechtere genezigstendens. [1]

Het gebruik van Er:YAG ablatieve laser (2940 nm) is een alternatieve behandeling waarbij goede resultaten in enkele case reports zijn beschreven. [1,2] Echter ontbreken grotere studies naar het effect van deze behandeling en wordt het in de reguliere patiëntenzorg nog maar weinig toegepast.

## METHODEN

Acht patiënten presenteerden zich op de polikliniek dermatologie met pijnlijke erosieve huidletsels gelokaliseerd in de huidplooiën (figuur 1A). Op basis van kliniek, histopathologie en genetisch onderzoek van het *ATP2C1* gen, werd de diagnose M. Hailey-Hailey gesteld. Deze patiënten werden eerder behandeld met topicale corticosteroiden, topicale en orale antibiotica, calcineurineremmers of botulinetoxine injecties. Helaas bleken deze behandelingen onvoldoende effectief en zorgde dit niet voor een langdurige remissie. In totaal zijn

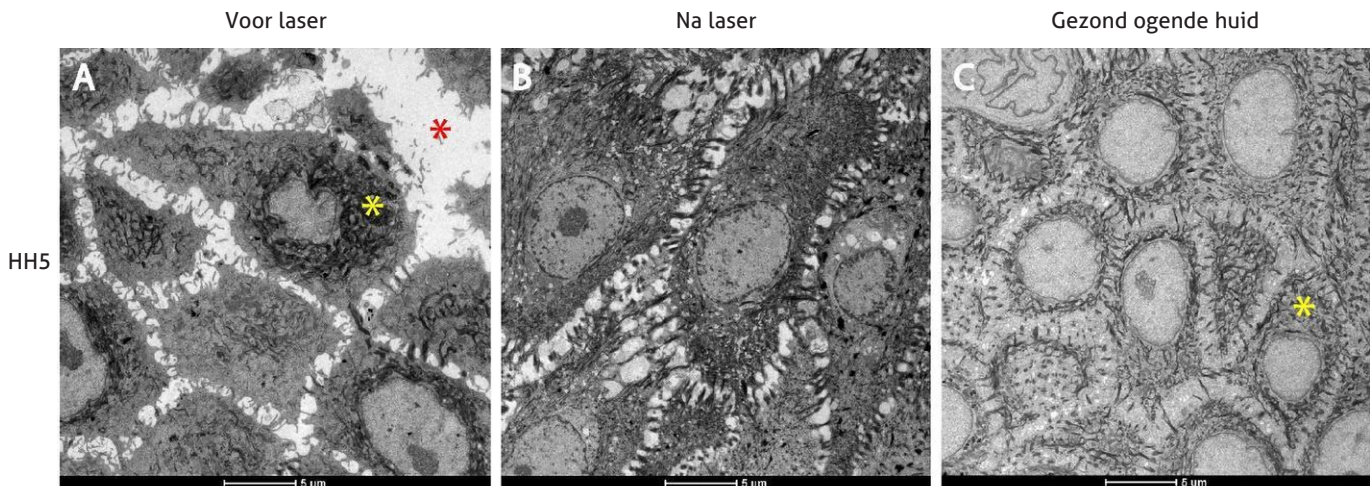


Figuur 1. Erbium:YAG laser ablatie van een M. Hailey-Hailey plaque in de hals A) Een erosieve plaque voor behandeling B) Status 2,5 maanden na ablatieve laser met resterytheem in gelaserde plaque, geen teken van recidief. C en D) Status 15 en 43 maanden na behandeling. Een gehypopigmenteerd gebied is zichtbaar, geen teken van recidief.

<sup>1</sup> Afdeling dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum +, Maastricht, Nederland

<sup>2</sup> GROW Research Institute for Oncology and Reproduction Maastricht University, Maastricht, Nederland

<sup>3</sup> Dermadok Huidkliniek, Antwerpen, België



Figuur 2. Elektronenmicroscopie van een Hailey-Hailey plaque in patiënt 5 (HH5) voor Erbium:YAG laser (A), 6 weken na Erbium:YAG laser (B), en in gezond ogende huid (C). Weinig tot geen desmosomen zijn aanwezig in de Hailey-Hailey plaque voor lasertherapie waardoor de keratinefilamenten clusteren rondom de kern (clumping; gele ster) en acantholyse ontstaat (A; rode ster). 6 weken na lasertherapie herstelt het aantal desmosomen zich en is de intercellulaire afstand verminderd. Het keratinenetwerk is niet meer geaggregeerd rondom de kern (B). In de gezond ogende huid wordt in 70% van de keratinocyten meer clumping (gele ster) en perinucleaire retractie geobserveerd, ondanks hetzelfde aantal desmosomen als in de gelaserde huid (C).

77 Hailey-Hailey letsels eenmaal gelaserd met de ablatieve Erbium:YAG laser en één tot vijf jaar opgevolgd (mediane follow-up 38 maanden). Op basis van poliklinische consulten en fotografische documentatie werd beoordeeld of er sprake was van remissie. Voor een ultrastructurele studie met elektronenmicroscopie werden bipten afgenomen van één M. Hailey-Hailey plaque bij elke patiënt voor behandeling en 6 weken na behandeling, evenals een huidbiopt van gezond ogende huid. Daarnaast werd ook ter vergelijking een huidbiopt van individuen zonder de ziekte van M. Hailey-Hailey afgenomen. Het aantal desmosomen, de intercellulaire afstand tussen keratinocyten en de distributie van het keratine netwerk in het stratum spinosum werden geëvalueerd.

## RESULTATEN

Complete remissie werd geobserveerd in 75 van de 77 M. Hailey-Hailey plaques bij een mediane follow-up van 38 maanden na een éénmalige Erbium:YAG laser ablatie tot in de reticulair dermis (figuur 1D). Een hypopigmentatie van het gelaserde gebied kon vanaf 6 weken na laser geobserveerd worden waardoor de desbetreffende behandelaar betrouwbaar kon beoordelen of er sprake was van een recidief in de daaropvolgende follow-up momenten (figuur 1B, C & D). Het resterythem wat de eerste maanden na behandeling ontstond, verdween over de jaren heen (figuur 1B). Een exacerbatie van M. Hailey-Hailey presenteerde zich elders op het lichaam of aan de randen van het gelaserde gebied maar niet in het oorspronkelijk gelaserde gebied. De twee recidieven presenterden zich respectievelijk 16 en 17 maanden na behandeling en omvatten een tweetal erythemateuze lenticulaire papels in de submammaire en inguinale huidplooi. De huidtextuur na ablatieve laser was even soepel als de omgevende huid langs het gelaserde areaal.

Op ultrastructureel niveau normaliseerde het aantal desmosomen, de intercellulaire afstand tussen keratinocyten in het stratum spinosum daalde en de perinucleaire retractie van keratine filamenten verminderde en werd gelijkend aan dat van de gezond ogende huid (figuur 2). Opvallend was dat in 70% van de keratinocyten in de gezond ogende huid van de patiënten ondanks een aanwezigheid van desmosomen, de keratinefilamenten zich alsnog retraheerden naar de kern. Deze retractie werd in de gelaserde huid veel minder gezien, en daartoe lijkt de gelaserde huid meer op de huid van individuen zonder M. Hailey-Hailey, dan op hun eigen 'gezond ogende' huid.

## BESPREKING

Deze case series laat een langdurige remissie van meerdere jaren zien na één enkele Erbium:YAG laser ablatie van Hailey-Hailey plaques. Deze klinische remissie vertaalde zich ook op ultrastructureel niveau. Interessant is dat clumping van de keratinefilamenten, een ernstige variant van perinucleaire retractie, meer voorkwam in de gezond ogende huid van de patiënten dan in hun gelaserde huid. Eerdere elektronenmicroscopische data toonde een verminderde aanwezigheid van bepaalde desmosomale eiwitten ter plaatse van het desmosomale complex in de gezond ogende huid van patiënten met Hailey-Hailey, wat waarschijnlijk bijdraagt aan de geobserveerde 'clumping'. [3] Door verzwakte desmosomale structuren zullen de keratinefilamenten sneller loslaten en treedt retractie op naar de kern. Gezien keratine filamenten de stevigheid van het celskelet borgen, heeft dit een grote impact op de cel. Onze bevindingen suggereren dat Er:YAG laser leidt tot stabielere desmosomale structuren en een verhoogde cellulair integriteit, en dit voor meerdere jaren.

## CONCLUSIE

Een éénmalige Erbium:YAG laserbehandeling leidt tot langdurige remissie van Hailey-Hailey plaques. Hierbij lijkt de vernieuwde huid na laserbehandeling meer op die van individuen zonder M. Hailey-Hailey dan op de gezond ogende huid van de patiënt.

## TREFWOORDEN

Morbus Hailey-Hailey – genodermatose - Er:YAG laser - ablatieve laser - klinische remissie - behandeling

## KEYWORDS

Morbus Hailey-Hailey – genodermatosis - Er:YAG laser - ablative laser - clinical remission - therapy

## LITERATUUR

1. Arora H, Bray FN, Cervantes J, Aizpurua LAF. Management of familial benign chronic pemphigus. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2016;9:281.
2. Wollina U, Hansel G, Lotti T, Vojvodic A. Successful Treatment of a Widespread Pemphigus Chronicus Familiaris (Hailey-Hailey) By Erbium-YAG-Laser. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019;7(18):3070.
3. Tada J, Hashimoto K. Ultrastructural localization of cell junctional components (desmoglein, plakoglobin, E-cadherin, and  $\beta$ -catenin) in Hailey-Hailey disease, Darier's disease, and pemphigus vulgaris. *J Cutan Pathol*. 1998;25(2):106-15.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Marie-Eline Debeuf

**E-mail:** marieeline.debeuf@mumc.nl