

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V12200900

Diagnostik af bulløse hudsygdomme

Shiva Beck¹, Jeanette Kaae¹, Christian Vestergaard², Rikke Bech², Hans Christian Ring³ & Gregor B. Jemec¹

1) Dermatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde*, 2) Dermatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 3) Dermatologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V12200900

HOVEDBUDSKABER

- Bulløse hudsygdomme er en vigtig del af de dermatologiske lidelser.
- De opstår som følger af forstyrrelser i hudens strukturelle proteiner.
- En systematisk undersøgelse af patienter med disse lidelser vil optimere korrekt diagnosticering og behandling.

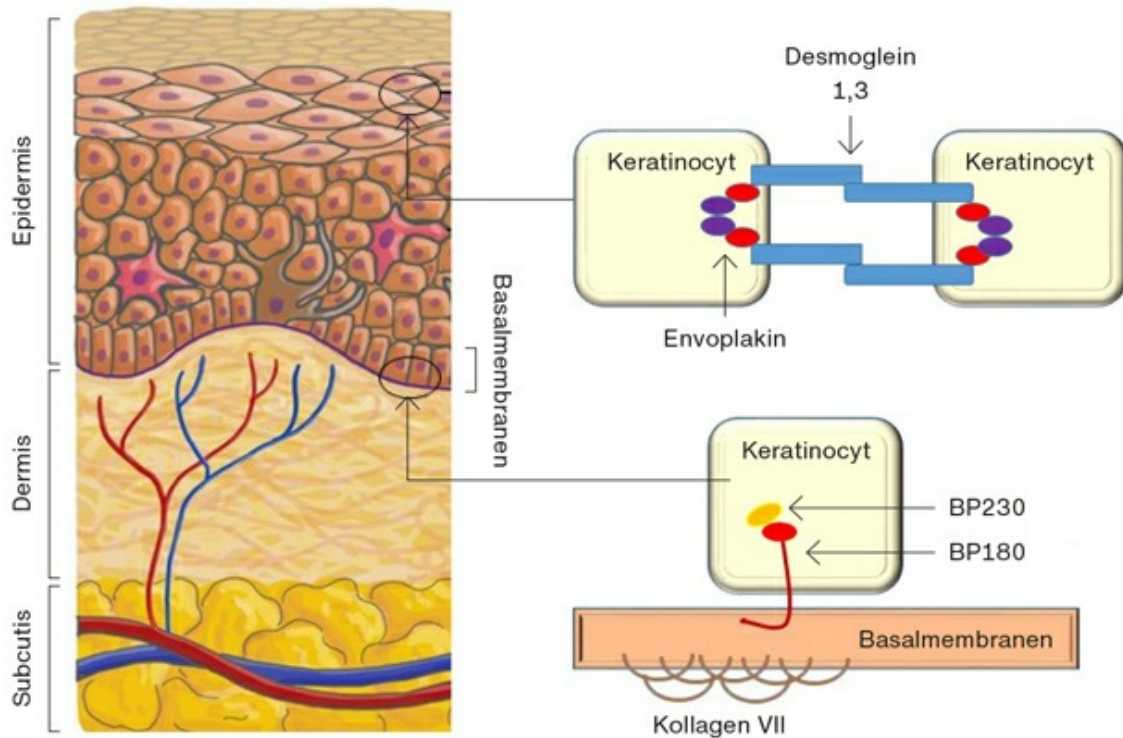
Bullae hører til de patologiske hudforandringer, som læger i alle specialer kan blive konfronteret med. Bulløse hudsygdomme findes i et spektrum fra de helt milde tilfælde med overfladiske erosioner i huden til de svære tilfælde med systemisk påvirkning. Generaliseret bulladannelse kan medføre hurtigt væske- og proteintab og kan derfor være forbundet med akut og alvorlig sygdom. Formålet med denne artikel er at beskrive de relevante punkter i systematisk anamneseoptagelse samt objektive og parakliniske undersøgelser, således at det kan medføre en optimering af korrekt diagnosticering, behandling og henvisning.

DEFINITION

En bulla defineres som en større (> 5 mm), velafgrænset væskeansamling i huden [1]. Principielt opstår bulløse hudsygdomme som følge af funktionelle forstyrrelser i hudens strukturelle proteiner, som udgøres af desmosomerne (i epidermis) og hemidesmosomerne (imellem epidermis og dermis) [2]. De tre vigtigste strukturelle proteiner, som er ansvarlige for celle til celle-adhæsionen mellem keratinocytter i epidermis er desmoglein 1 og 3 samt envoplakin. Forankringen af epidermis til basalmembranen varetages tilsvarende af BP180, BP230 og kollagen VII (**Figur 1**) [1, 2].

Bulløse hudsygdomme kan overordnet opdeles i fire grupper efter den dominerende patofysiologiske proces: 1) Genodermatoser, hvor syntesen af de strukturelle proteiner er forstyrret som følge af genetiske ændringer (epidermolysis bullosa simplex/junctional/dystroficans) [3]. 2) Autoimmune sygdomme, hvor de strukturelle proteiner i huden ødelægges af autoantistoffer (bulløs pemfigoid, pemfigus, dermatitis herpetiformis, linær immunglobulin A-dermatose) [1]. 3) Toksiske/fysiske skader, hvor de strukturelle proteiner i huden ødelægges af cirkulerende mikrobielt derivede toksiner (bulløs impetigo, bulløs erysipelas, herpes og id-reaktion på hudsvampeinfektioner), mekanisk (trykbelastning), termisk (kulde og varme) eller kemisk (lægemiddelreaktioner) skade [4-7]. 4) Sekundært til andre hudsygdomme. Der kan forekomme bullae som led i en række andre hudsygdomme (erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse, lichen planus, porfyrier, kontaktdermatitis og vaskulitis) og interne sygdomme (diabetes, ødemer og paraneoplasier) [8].

FIGUR 1 Oversigt over de vigtigste strukturelle proteiner i epidermis og langs basalmembranen.



Der er således tale om flere patofysiologiske årsager. Rationel diagnostik med fokuseret anamneseoptagelse samt relevante objektive og parakliniske undersøgelser er til stor hjælp ved diagnosticering og differentieringen til ætiologien (Tabel 1).

TABEL 1 Patientforløb.

Ved 1. henvendelse bør der foretages en så grundig anamneseoptagelse og objektiv undersøgelse at man kan afgrænse problemstillingen til 1 af de 4 grupper af bulløse sygdomme

Ved mistanke om autoimmun bulløs hudsygdom eller mistanke om genodermatose bør patienten henvises til dermatolog

Ved involvering af hudarealer > 20% eller ved positivt Nikolskys tegn bør der henvises akut til dermatologisk afdeling mhp. vurdering

ANAMNESEN

Ved anamneseoptagelsen bør der være særligt fokus på hud og slimhinder samt klarlægning af mulige familiære prædisponeringer, kendte disponerende faktorer og provokerende faktorer (Tabel 2).

TABEL 2 Vigtige informationer ved anamneseoptagelse.

Familiær disposition til autoimmune sygdomme

Kendte disponerende faktorer

Medicinindtag: før og efter debut af blærer

Underliggende hudsygdom, f.eks. erythema multiforme

Underliggende systemsygdom, f.eks. diabetes, hæmatologisk sygdom

Erkendte provokerende faktorer

Infektionssymptomer

Mekaniske belastninger

UV-bestråling

Varmeesponering

Fototoksiske planter

Kløe og evt. andre symptomer

Fra huden generelt

Fra slimhinderne

Fra blærer

Generelt: B-symptomer

Blæernes evolution

Udbredelsesmønster

Antal nye blærer/dag

Overordnet gælder det for alle bulløse hudsygdomme, at følgende anamnesticke oplysninger bør indhentes ved journaloptagelse: 1) elementernes udvikling over tid, 2) udbredelse af sygdommen, 3) lethed, hvormed blæren brister, 4) smerter og kløe fra huden, 5) antal nye blærer pr. dag og 6) slimhindeinvolvement [8].

Derudover findes der nogle særlige oplysninger for hver af de fire grupper af bulløse hudsygdomme, som vil hjælpe klinikerne med at rette fokus på den specifikke diagnose.

Genodermatoser

Debutilspunktet er overvejende i barnealderen [3]. Der skal indhentes familieoplysninger om slægtsforhold og relevante sygdomstegn hos familiemedlemmer. Slimhinder, tænder, negle og hår kan være afficeret, hvorfor det er vigtigt at spørge om symptomer herfra. Huden hos patienterne er særlig sårbar over for tryk og varme, så selv mindre mekaniske påvirkninger fører til vabler/blærer. Den enkelte blære er her oftest tyndvægget og brister derfor let og efterlader sår [3].

Autoimmune bulløse hudsygdomme

Denne gruppe af bulløse hudsygdomme omfatter en vifte af meget forskelligartede sygdomme med forskellige præsentationer [1]. Her vil der oftest ikke have været tidligere hudsygdomme. Hudkløe kan være et vigtigt symptom og kan debutere i form af generaliseret hudkløe, eventuelt ledsaget af et urticarialignende udslæt (op til seks måneder) før sygdommen klinisk manifesterer sig med bulladannelse [9]. Dette kaldes den præbulløse fase. Man bør derfor altid spørge til debutilspunktet for kløe og blærer hver for sig.

Autoimmun destruktion af de strukturelle proteiner kan være lokaliseret til intraepidermale eller subepidermale lag af huden, og dette medfører hhv. slappe (pemphigus vulgaris) og spændte (bulløs pemfigoid) blærer [10].

Ud over symptomer fra huden kan autoimmune bulløse sygdomme vise sig ved bullae eller erosioner i slimhinder fra cavum oris, genitalia og øjne [11].

Toksiske/kemiske/fysiske skader

I anamnesen bør der spørges til mulige mekaniske belastninger, kemiske skader med ætsende stoffer, UV-bestråling, varmeeksponering, kuldeeksponering og fytofoto toksisk påvirkning, som alle kan føre til akut blæredannelse i huden.

Stafylokokinfektioner kan producere eksfoliativt toksin A + B, der kan medføre hhv. bulløs impetigo eller staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS). Oplysninger om generelle infektionssymptomer, smertefulde læsioner eller debut af lokaliseret oftest ensidig affektion er alle af interesse [4]. Andre infektioner, som kan forårsage bulladannelse i huden er bl.a. human herpesvirus, streptokokinfektion (bulløs erysipelas) og svampeinfektion (mykologisk id-reaktion).

Bulløse hudforandringer kan også opstå som følge af lægemiddelreaktioner. Bullae kan enten være direkte forårsaget af et lægemiddel eller opstå ved kombination efter indtagelse af fotosensibiliserende lægemidler og UV-eksponering [11].

Sekundært til andre (hud)sygdomme

For at afklare om bulløse forandringer kan være sekundære til andre sygdomme, bør der under anamneseoptagelsen altid spørges ind til tidligere hudsygdomme og kendte kroniske sygdomme. Tilsvarende bør man være opmærksom på risikoen for, at bulløse forandringer kan være led i en paraneoplasi [12].

OBJEKTIV UNDERSØGELSE

Den objektive undersøgelse kan med fordel opdeles i tre dele: almentilstand, hud og slimhinder (**Tabel 3**).

TABEL 3 Vigtige oplysninger ved den objektive undersøgelse.

Almen tilstand
Hud: blære, urtikarielle forandringer, erosioner, milier og arvævsdannelse
Beskrivelse af den enkelte blære
Nikolskys tegn
Tegn på sekundære infektioner
Slimhinder

Almentilstand

Vurdering af patientens almentilstand bør være den primære parameter i den kliniske undersøgelse pga. risiko for hurtigt udviklende væske- og proteintab ved alle blæredannende hudsygdomme. Jo mere udbredt en given bulløs sygdom er, jo større risiko er der for påvirkning af patientens almentilstand.

Hud

Huden inspiceres overalt og ikke kun fokuseret på det aktuelle afficerede område. Huden beskrives med overblik før detaljer og de nyeste forandringer (primærelementet) før de ældre læsioner.

Vurdering af sygdomsaktivitet opnås ved beregning af, hvor stor en del af huden der er afficeret (body surface area kan anvendes som et internationalt anerkendt vurderingsscoringsredskab) [13]. Alternativt kan en omtrent optælling af det totale antal blærer være et godt klinikredskab til vurdering af sygdomsaktiviteten.

Blærerne skal beskrives med information om størrelse, farve af blæreindhold (serøst, hæmoragisk eller pustuløst), tykkelse af blæretaget (slappe/spændte blærer) og tilstedeværelsen af et evt. perilesionelt erytem.

Nikolskis tegn er et klinisk tegn, der er positivt, når en let gnidning af huden resulterer i overfladisk løsning af det yderste lag. Nikolskis tegn er positivt ved alle bulløse sygdomme, hvor splittet imellem hudens celler sker i den superficielle del i epidermis (toksisk epidermal nekrolyse, SSSS, pemphigus vulgaris og pemphigus foliaceus) [14, 15].

Ud over beskrivelsen af blærerne er en række andre patologiske hudforandringer karakteristiske for de specifikke fire grupper af bulløse hudsygdomme.

Ved genodermatoser kan der ses arvæv, hypo- eller hyperpigmentering, milier samt pseudosyndaktyli på hænder og fødder pga. arvævsdannelse [3].

Ved autoimmune hudsygdomme er urtikarielle forandringer et vigtigt bifund som tegn på den såkaldte præbulløse tilstand, som kan være til stede i op til et halvt år før debut af bulladannelsen [1].

Ved bulløse sygdomme forårsaget af toksiske/kemiske/fysiske skader er inflammatoriske tegn (rødme/varme/hævelse og ekssudat) i den omkringliggende hud et diagnostisk fingerpeg [5, 7].

Ved bulløs sygdom i relation til andre sygdomme undersøges der specifikt for likenoide og eksematøse forandringer samt hudblødninger. Stase kan medføre blæredannelse, hvorfor en vurdering af ødemer indgår i den objektive undersøgelse [4].

Slimhinder

Inspektion af cavum oris, øjne og genitalia er en obligatorisk del af den objektive undersøgelse af patienter med bullae. Her noteres alle forandringer med særligt fokus på sår, blæredannelse og rødme [11, 16, 17].

PARAKLINISKE UNDERSØGELSER

Paraklinisk udredning målrettes den tentative diagnose, som man er kommet frem til efter grundig anamneseoptagelse og objektiv undersøgelse.

For alle fire bulløse hudsygdomsgrupper bør de følgende tre parakliniske undersøgelser altid overvejes ved første konsultation.

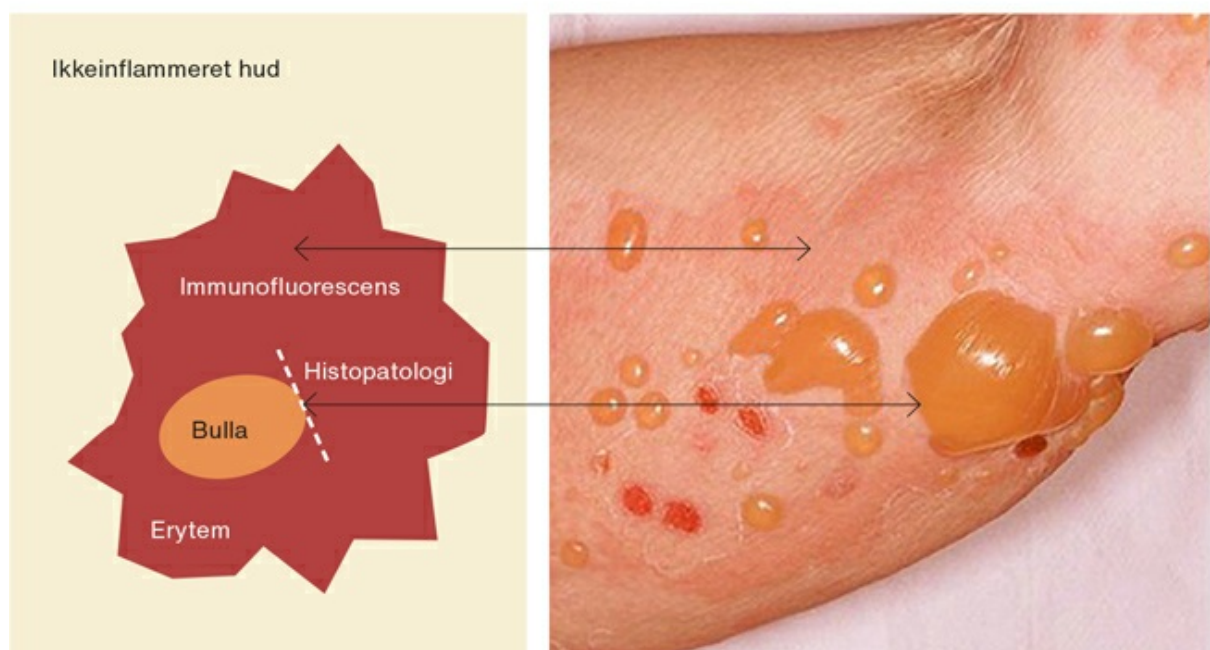
Basisblodprøver

Ved udbredt bulløs sygdom er der stor risiko for sekundær infektion og samtidig væske og proteintab. Derfor er det vigtigt med en bred blodprøvepakke ved første konsultation.

Hudbiopsi til almindelig histologi

Denne hudbiopsi foretages i de fleste tilfælde i dermatologisk regi. Der tages en 4-mm-stansebiopsi fra en frisk bulla gerne med omgivende erytem. Biopsien skal tages således, at den omfatter to tredjedele blære og en tredjedel peribulløs hud [1]. Prøven formalinfixeres (**Figur 2**).

FIGUR 2 Oversigt over lokalisation ved biopsitagning. 1-4-mm-stansebiopsi tages læsionelt til almindelig histologi, og 2-4-mm-stansebiopsi tages perilæsionelt til undersøgelse med immunofluorescens.



Histopatologisk fås to vigtige informationer: lokalisation af blæren i forhold til epidermis og dermis samt inflammationsmønsteret.

Mikrobiologisk undersøgelse

Bulløse hudsygdomme kan primært være forårsaget af infektioner, men kan også være årsag til sekundære infektioner med både bakterier og vira. Der anbefales derfor podning til dyrkning for bakterier og herpes ved den mindste kliniske mistanke om infektion.

SPECIFIKKE UNDERSØGELSER

For genodermatoser: genetisk udredning i samarbejde med en klinisk genetisk afdeling [18].

For autoimmun bulløs hudsygdomme: Immunofluorescensundersøgelse, hvorved specifikke antistoffer kan identificeres vha. immunhistokemiske specialfarvninger af forskellige væv.

Immunofluorescensundersøgelserne kan opdeles i direkte og indirekte metoder. Direkte immunofluorescens foretages på baggrund af en biopsi og har til formål at identificere fordelingen af forskellige antistoffer in situ. Denne biopsi skal tages fra et peribulløst/perilæsionelt område med erytematøs affektion. Prøven lægges i histocon [1, 10, 19] (Figur 2). Indirekte immunofluorescens foretages ikke længere rutinemæssigt, men er en morfologisk analyse, hvor man tager udgangspunkt i patientens serum. Serum fordeles over forskellige væv, f.eks. rotteøsofagus, og antistofnedslag fra serum identificeres ved fluorescens [19, 20]. Morfologi og mønster i forskellige væv muliggør klassifikation af det specifikke protein, der er under angreb.

Serologisk immunofluorescensundersøgelse: De konventionelle metoder inden for indirekte immunofluorescens kan i dag i vidtgående grad erstattes af måling af koncentrationen af cirkulerende hudautoantistoffer. Dette foretages ved en blodprøve, hvor der gøres brug af ELISA-teknik [10] (Tabel 4). Undersøgelsen anvendes i de tilfælde, hvor diagnosen hverken er helt entydig klinisk eller i den direkte histologi/immunofluorescens, eller hvis der er mistanke om paraneoplastisk pemfigus.

TABEL 4 Oversigt over tilgængelige hudautoantistoffer via blodprøver, deres relevans og sensitivitet [21].

Antigen	Sygdom	Sensitivitet, %
BP180	Bulløs pemfigoid	54-95
BP230	Bulløs pemfigoid	48-82
Desmoglein 1	Pemphigus foliaceus	96-100
	Pemphigus vulgaris	47
Desmoglein 3	Pemphigus foliaceus	0
	Pemphigus vulgaris	85-100
Envoplakin	Paraneoplastisk pemfigus	63-86
Kollagen VII	Epidermolysis bullosa acquisita	92

KONKLUSION

Forstyrrelse af de strukturelle proteiner i huden kan føre til en lang række blæredannende hudsygdomme, som læger fra alle specialer kan komme i kontakt med. Blæredannende hudsygdomme er ofte associeret med betydelig nedsat livskvalitet og medfører komplicerede hospitalsforløb. Det er derfor nødvendigt at have kendskab til de mest grundlæggende principper for anamneseoptagelse, objektiv undersøgelse og parakliniske undersøgelser i udredningen af patienter med bulløse hudlidelser. I denne artikel er præsenteret en systematisk udredning af bulløse hudsygdomme og vi håber, at det vil hjælpe danske læger med at udføre korrekt henvisning, diagnostik og behandling af patienter med bulløse hudsygdomme.

*) Afdelingen på Sjællands Universitetshospital er medlem af ERN-SKIN, Det Europæiske Referencenetværk for Hudsygdomme.

Korrespondance. *Shiva Beck.* E-mail: sya@regsjonsjaelland.dk

Antaget 8. marts 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 24. maj 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V12200900

SUMMARY

Diagnostic approach of bullous skin disease

Shiva Beck, Jeanette Kaae, Christian Vestergaard, Rikke Bech, Hans Christian Ring & Gregor B. Jemec

Ugeskr Læger 2021;183:V12200900

Bullous skin diseases are characterised by a large group of diseases, where the essential clinical feature is fluid-filled skin lesions. Physicians in many different specialities can meet patients with bullous skin diseases, which include a wide range of skin diseases from mild cases to very severe and life-threatening diseases. The aim of this review is to provide systematically approach of how make the accurate diagnosis, using important and basic elements of history taking, clinical and paraclinical examination.

REFERENCER

1. Robert E, Jordon MD, red. Atlas of bullous disease (sams/lynch colour atlas). Churchill Livingstone, 2000.
2. Bryld LE, Heidenheim M. Dermatologi og venerologi. FADL'S Forlag, 2015.
3. Laimer M, Prodinger C, Bauer JW. Hereditary epidermolysis bullosa. J Dtsch Dermatol Ges 2015;13:1125-33.
4. Wick MR. Bullous, pseudobullous, & pustular dermatoses. Semin Diagn Pathol 2017;34:250-60.
5. Monseau AJ, Reed ZM, Langley KJ, Onks C. Sunburn, thermal, and chemical injuries to the skin. Prim Care 2015;42:591-605.
6. Hall AH, Mathieu L, Maibach HI. Acute chemical skin injuries in the United States: a review. Crit Rev Toxicol 2018;48:540-54.
7. Nyssen A, Benhadou F, Magnée M et al. Chilblains. Vasa 2020;49:133-40.
8. Hurley MY, Mattox AR. Diagnosis and management of bullous disease. Clin Geriatr Med 2013;29:329-59.
9. Bakker CV, Terra JB, Pas HH, Jonkman MF. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly: a common presentation. JAMA Dermatol 2013;149:950-3.
10. Mustafa MB, Porter SR, Smoller BR, Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. Autoimmun Rev 2015;14:930-51.

11. Saschenbrecker S, Karl I, Komorowski L et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases. *Front Immunol* 2019;10:1974.
12. Mockenhaupt M. Bullous drug reactions. *Acta Derm Venereol* 2020;100(5):adv00057.
13. Kartan S, Shi VY, Clark AK et al. Paraneoplastic pemphigus and autoimmune blistering diseases associated with neoplasm: characteristics, diagnosis, associated neoplasms, proposed pathogenesis, treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:105-26.
14. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:1098.
15. Ganapati S. Eponymous dermatological signs in bullous dermatoses. *Indian J Dermatol* 2014;59:21-3.
16. Maity S, Banerjee I, Sinha R et al. Nikolsky's sign: a pathognomic boon. *J Family Med Prim Care* 2020;9:526-30.
17. Laforest C, Huilgol SC, Casson R et al. Autoimmune bullous diseases: ocular manifestations and management. *Drugs* 2005;65:1767-79.
18. Garg T, Mittal S. Vesicobullous disorders of female genitalia. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2012;33:1-8.
19. Fassihi H, Eady RA, Mellerio JE et al. Prenatal diagnosis for severe inherited skin disorders: 25 years' experience. *Br J Dermatol* 2006;154:106-13.
20. van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16:1077-91.
21. van Beek N, Rentzsch K, Probst C et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:49.