

Een ongewone vorm van pemfigoïd (anti-p200)

A. Lamberts¹, J.M. Meijer², M.F. Jonkman³

¹ *Promovendus, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen*

² *Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen*

³ *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen*

Correspondentieadres:

Drs. A. Lamberts

E-mail: m.a.lamberts@umcg.nl

Anti-p200-pemfigoïd (van Zillikens en Hashimoto) is een in 1996 onderscheiden en zeldzame variant

van pemfigoïd. De klinische presentatie is heterogeen en kan lijken op bulleus pemfigoïd (BP), waardoor de diagnose mogelijk vaak wordt gemist. Wij presenteren een illustratieve casus waarbij het diagnostisch proces van anti-p200-pemfigoïd wordt uitgelicht.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 83-jarige vrouw werd door de huisarts naar ons verwezen met sinds één week klachten van jeuk en blaren op de huid en pijnlijke blaren in de mondholte. De jeukklachten begonnen enkele weken voorafgaand aan de blaarvorming. Bij derma-

tologisch onderzoek werden pral gespannen bullae, vesikels en crustae op een erythemateuze bodem gezien, voornamelijk gelokaliseerd op de handen en in intertrigineuze gebieden van de liezen en oksels. Tevens werden op de scalp en in het gelaat monomorphe vesikels, alsmede erythematosquameuze plaques met centraal vesikels gezien. Inspectie van de slijmvliezen toonde bullae op het palatum, buccaal en linguaal (figuur 1). Het teken van Nikolsky (type II, marginaal) was negatief. Differentiaal diagnostisch werd er gedacht aan een vorm van pemfigoïd, bulleuze intertrigo en bulleuze toxicodermie. Microbiologisch en mycologisch onderzoek lieten geen pathogene gisten of bacteriën zien. Histopathologisch onderzoek toonde subepidermale blaarvorming en een inflammatoir infiltraat van neutrofiële granulocyten. Directe immunofluorescentie (DIF)-microscopie van een huidbiopt toonde lineaire deposities van IgG en complement C₃ met een n-serratiepatroon langs de basalemembraanzone (BMZ). Indirecte immunofluorescentie (IIF) op zoutgespleten humane huid (SSS) toonde aankleuring van IgG in de bodem (dermale zijde) van de artificiële splijting in de lamina lucida. Op basis van deze uitkomst bestond de differentiële diagnose nog uit anti-laminine-332-slijmvliespemfigoïd en anti-p200-pemfigoïd. Om verder te differentiëren tussen deze ziekten werd immunoblot met humaan dermaal extract verricht. Er werd aangetoond dat IgG autoantistoffen aan een 200 kilodalton (kDa) eiwit bonden (figuur 2) en zodoende werd de diagnose

anti-p200-pemfigoïd gesteld. Behandeling bestond uit oraal prednisolon (0,5mg/kg/dag) in combinatie met het transcutaan systemisch clobetasol schema (30g/dag van kaak-teen), waarop de klachten verbeterden. Kort na het stellen van de diagnose onderging de patiënte een heupoperatie, waarna ze overleed ten gevolge van decompensatio cordis.

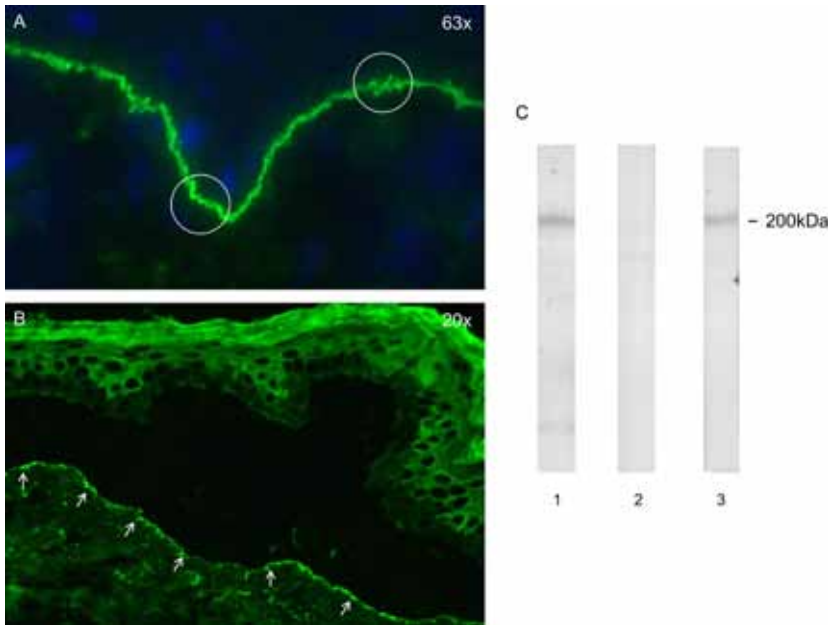
BESPREKING

Anti-p200-pemfigoïd is een zeldzame subepidermale auto-immuun blaarziekte. De groepen van Zillikens¹ en Hashimoto² beschreven in 1996 de eerste patiënten met autoantistoffen gericht tegen een tot dusver onbekend eiwit met een moleculair gewicht van 200 kDa gelegen laag in de lamina lucida. Deze nieuwe entiteit werd anti-p200-pemfigoïd genoemd. Het merendeel van de patiënten met anti-p200-pemfigoïd bezitten tevens autoantistoffen tegen laminine γ 1, zodoende stelden diverse auteurs de term *anti-laminine γ 1 pemfigoïd* voor.^{3,5} Tot dusver is echter de pathogene rol van autoantistoffen tegen laminine γ 1 niet aangetoond. Eveneens is de exacte moleculaire identiteit van het pathogene 200 kDa-antigeen nog steeds onbekend.^{4,6}

De klinische presentatie van anti-p200-pemfigoïd gaat gepaard met pral gespannen blaren, maar kan echter heterogeen zijn gelijkend op BP, epidermolysis bullosa acquisita (EBA), dyshidrosiform pemfigoïd of lineaire IgA-dermatose (LAD).^{7,9} De gemiddelde leeftijd bij aanvang van de ziekte ligt



Figuur 1. Anti-p200-pemfigoïd. 1A. Pral gespannen blaren op de handpalm. 1B. Bullae en erosies op de labia oris. 1C. Pral gespannen blaren en erosies op erythemateuze bodem aan de mediane zijde van de bovenbenen.



Figuur 2. Diagnostiek naar anti-p200-pemfigoïd. 2A. Directe immunofluorescentiemicroscopie toont lineaire deposities van IgG in een n-serratie langs de basaalmembraanzone. De witte cirkels duiden aan waar de n-serratie duidelijk zichtbaar is (originele vergroting 63x). 2B. Indirecte immunofluorescentie op zoutgespleten huid toont IgG-aankleuring aan de dermale zijde van de artificiële slijting in de lamina lucida. De witte pijlen wijzen op deze lineaire aankleuring (originele vergroting 20x). 2C. Immunoblot met humaan dermaal extract. 1. Serum van de patiënt. 2. Controleserum van een patiënt met epidermolysis bullosa acquisita. 3. Positieve controle van een patiënt met anti-p200-pemfigoïd.

lager ten opzichte van BP.⁷⁻¹⁰ Daarnaast lijkt er bij anti-p200-pemfigoïd vaker sprake van slijmvliesbetrokkenheid (20-50%), waarbij met name de orale mucosa zijn aangedaan zonder verlittekening.⁸⁻¹⁰ Meijer et al. vonden in twaalf Nederlandse patiënten met anti-p200-pemfigoïd een opvallende acrale distributie van de blaren.¹⁰ Dit kan voor klinici een aanwijzing zijn om aanvullend onderzoek naar anti-p200-pemfigoïd in te zetten. In Japanse studies wordt anti-p200-pemfigoïd in 30% geassocieerd met psoriasis, echter niet in Europese studies.⁹⁻¹¹ Het stellen van de diagnose anti-p200-pemfigoïd is een uitdaging en met name afhankelijk van de beschikbaarheid van immuunserologische testen in specialistische laboratoria. Histopathologisch onderzoek toont subepidermale blaarvorming en een superficieel inflammatoir infiltraat. In tegenstelling tot bij BP bestaat dit infiltraat voornamelijk uit neutrofiele granulocyten in plaats van een eosinofiel infiltraat.^{10,12} DIF-onderzoek laat bij anti-p200-pemfigoïd een lineaire depositie van IgG en/of IgA in een n-serratiepatroon langs de BMZ zien en kan hiermee onderscheiden worden van EBA en bulleus SLE (bSLE) met een u-serratiepatroon. Daarnaast toont IIF op SSS een aankleuring in de bodem van de artificiële slijting, waardoor anti-p200-pemfigoïd te onderscheiden is van onder andere BP, echter niet van EBA, bSLE en anti-laminine-332-slijmvliespemfigoïd.¹³⁻¹⁵ Het onderscheid tussen de laatstgenoemde ziektebeelden kan gemaakt worden middels immunoblot met humaan dermaal extract, waarbij autoantistoffen gericht tegen een 200kDa groot eiwit worden aangetoond bij anti-p200-pemfigoïd.^{10,16,17}

Het is van belang om varianten van pemfigoïd te onderscheiden, vanwege verschillen in behandeling en prognose. Zo is oncologische screening geïndiceerd bij patiënten met anti-laminine-332-slijmvliespemfigoïd vanwege een mogelijke onderliggende maligniteit. Daarnaast is EBA relatief vaak refractair voor therapie.

Vanwege de zeldzaamheid (± 2% van alle pemfigoïd) van anti-p200-pemfigoïd bestaat er geen specifiek behandeladvies en wordt de richtlijn voor behandeling van BP veelal gevolgd.¹⁸ Het ziektebeloop van anti-p200-pemfigoïd blijkt uit recente case series niet zo mild als voorheen werd gedacht. anti-p200-pemfigoïd gaat gepaard met de veelvuldige noodzaak tot systemische therapieën, frequente opvlammingen van de ziekte en een verhoogd risico op mortaliteit.^{9,10}

We kunnen concluderen dat anti-p200-pemfigoïd een relatief nieuw en nog vrij onbekende variant van pemfigoïd is. Zoals in de beschreven casus kan het klinisch beeld heterogeen zijn, waarbij blaarvorming op de acra een aanwijzing kan zijn voor anti-p200-pemfigoïd. Daarnaast kan bij histopathologisch onderzoek de aanwezigheid van met name neutrofiele granulocyten een aanwijzing zijn om verdere diagnostiek naar anti-p200-pemfigoïd in te zetten. De diagnose kan gesteld worden middels immunoblot met humaan dermaal extract. Deze techniek kan slechts in specialistische laboratoria worden verricht, waardoor er een risico op onderdiagnostiek bestaat. Het is daarom aan te bevelen om bij aanwijzingen voor anti-p200-pemfigoïd de diagnostiek te laten verrichten in een specialistisch laboratorium.

LITERATUUR

- Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, et al. A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basement membrane zone. *J Invest Dermatol* 1996;106:465-70.
- Chen KR, Shimizu S, Miyakawa S, Ishiko A, Shimizu H, Hashimoto T. Coexistence of psoriasis and an unusual IgG-mediated subepidermal bullous dermatosis: Identification of a novel 200-kDa lower lamina lucida target antigen. *Br J Dermatol* 1996;134:340-5.
- Dainichi T, Kuroso S, Ohyama B, et al. Anti-laminin gamma-1 pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:2800-5.
- Koga H, Ishii N, Dainichi T, et al. An attempt to develop mouse model for anti-laminin gamma1 pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2013;70:108-15.
- Dainichi T, Koga H, Tsuji T, et al. From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin gamma1 pemphigoid. *J Dermatol* 2010;37:231-8.
- Vafia K, Groth S, Beckmann T, et al. Pathogenicity of autoantibodies in anti-p200 pemphigoid. *PLoS One* 2012;7:e41769.
- Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E. Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:185-91.
- Dilling A, Rose C, Hashimoto T, Zillikens D, Shimanovich I. Anti-p200 pemphigoid: A novel autoimmune subepidermal blistering disease. *J Dermatol* 2007;34:1-8.
- Commin MH, Schmidt E, Duvert-Lehembre S, et al. Clinical and immunological features and outcome of anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol* 2016;175:776-81.
- Meijer JM, Diercks GF, Schmidt E, Pas HH, Jonkman MF. Laboratory diagnosis and clinical profile of anti-p200 pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2016;152:897-904.
- Yasuda H, Tomita Y, Shibaki A, Hashimoto T. Two cases of subepidermal blistering disease with anti-p200 or 180-kDa bullous pemphigoid antigen associated with psoriasis. *Dermatology* 2004;209:149-55.
- Rose C, Weyers W, Denisjuk N, Hillen U, Zillikens D, Shimanovich I. Histopathology of anti-p200 pemphigoid. *Am J Dermatopathol* 2007;29:119-24.
- Terra JB, Jonkman MF, Diercks GF, Pas HH. Low sensitivity of type VII collagen enzyme-linked immunosorbent assay in epidermolysis bullosa acquisita: Serration pattern analysis on skin biopsy is required for diagnosis. *Br J Dermatol* 2013;169:164-7.
- Terra JB, Meijer JM, Jonkman MF, Diercks GF. The n- vs. u-serration is a learnable criterion to differentiate pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita in direct immunofluorescence serration pattern analysis. *Br J Dermatol* 2013;169:100-5.
- Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MC. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 2004;151:112-8.
- Zillikens D, Ishiko A, Jonkman MF, et al. Autoantibodies in anti-p200 pemphigoid stain skin lacking laminin 5 and type VII collagen. *Br J Dermatol* 2000;143:1043-9.
- Liu Y, Shimizu H, Hashimoto T. Immunofluorescence studies using skin sections of recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients indicated that the antigen of anti-p200 pemphigoid is not a fragment of type VII collagen. *J Dermatol Sci* 2003;32:125-9.
- Feliciani C, Joly P, Jonkman M, et al. Management of bullous pemphigoid: The european dermatology forum consensus in collaboration with the european academy of dermatology and venereology. *Br J Dermatol* 2015;172:867-77. doi: 10.1111/bjd.13717.

SAMENVATTING

Anti-p200-pemfigoïd is een zeldzame variant van pemfigoïd ($\pm 2\%$ van alle pemfigoïdziekten), gekarakteriseerd door autoantistoffen gericht tegen een nog niet volledig gekarakteriseerd 200kDa-eiwit in de basalemembraanzone. Het klinisch beeld is heterogeen en kan overeenkomen met onder andere bulleus pemfigoïd. Een acrale distributie van blaren kan voor klinici een aanwijzing zijn in de richting van anti-p200-pemfigoïd. Histopathologisch onderzoek toont subepidermale blaarvorming met een neutrofiel inflammatoir infiltraat, in tegenstelling tot een eosinofiel infiltraat bij bulleus pemfigoïd. De diagnose wordt gesteld door de combinatie van directe immunofluorescentie- en immuunserologische testen, waarbij een bodem (dermale) aankleuring bij indirecte immunofluorescentie op zoutgespleten huid en immunoblot met humaan dermaal extract een sleutelrol spelen. Vanwege de zeldzaamheid bestaan er geen gerichte therapeutische adviezen en wordt de richtlijn voor behandeling van bulleus pemfigoïd gevolgd.

TREFWOORDEN

pemfigoïd – anti-p200-pemfigoïd – diagnostiek – case report

SUMMARY

Anti-p200 pemphigoid is a rare subtype of pemphigoid ($\pm 2\%$ of all pemphigoid diseases), characterized by autoantibodies directed against a not fully characterized 200 kDa protein located in the basement membrane zone. The clinical presentation is heterogeneous and can mimic bullous pemphigoid. An acral distribution of the bullae can be a clinical clue to the diagnosis of anti-p200 pemphigoid. Histopathology shows subepidermal blistering with a neutrophilic inflammatory infiltrate, in contrast to the eosinophilic infiltrate seen in bullous pemphigoid. The diagnosis of anti-p200 pemphigoid is based on the combination of direct immunofluorescence and immune serological tests, in which dermal side binding of autoantibodies by indirect immunofluorescence on salt split skin and immunoblot on human dermal extract play a key role. Due to the rareness of the disease, no specific therapeutic advice is available and the treatment guidelines for bullous pemphigoid are being used.

KEYWORDS

pemphigoid – anti-p200 pemphigoid – diagnostics – case report

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen