

AUTO-IMMUUN- ÉN GENETISCHE BLAARZIEKTEN

Jeukende auto-immuunblaar- ziekte zonder blaren

Nonbulleus cutaan pemfigoïd als jeuk bij ouderen

J.M. Meijer¹, H.H. Pas²

¹ *Dermatoloog in opleiding/promovendus, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen*

² *Biochemicus, hoofd Laboratorium Immunodermatologie, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen*

Correspondentieadres:

Joost M. Meijer

E-mail: j.m.meijero1@umcg.nl

Een 80-jarige vrouw werd door een perifere dermatoloog verwezen naar ons eczeemspreekuur voor een second opinion, vanwege sinds een jaar persisterende jeukklachten over het gehele lichaam. Gedurende deze periode van klachten waren volgens de patiënte in eerste instantie géén huidafwijkingen zichtbaar, enkel de krabeffecten als gevolg van jeuk. Tijdens het eerste consult bij de perifere dermatoloog destijds werd bij het dermatologisch onderzoek een droge huid, excoriaties en geringe eczematosisatie beschreven. De atopieanamnese was negatief bij de patiënte en de familie; vanwege de jeuk douchte de patiënte twee keer per dag. De jeukklachten werden destijds geduid als prurigo bij xerosis cutis; het therapieresistente karakter van de jeuk bleek tijdens de vervolgsconsulten bij de dermatoloog gedurende de daaropvolgende negen maanden. Het beperken van douchen, lokale therapie tweemaal daags met ureumcrème 10% en hydrocortisonzalf gedurende enkele weken waren niet afdoende. Ondanks behandeling met betamethasoncrème (tweemaal daags) en vervolgens clobetasolzalf (eenmaal daags) bleef de jeuk persisteren met daarbij een beeld van eczeem op de rug. De behandeling werd gewijzigd naar prednison 30 mg/dag gedurende een week met toevoeging van lesionaal clobetasolzalf. De jeuk bleef echter aanwezig zonder noemenswaardige verbetering; bij een nieuw consult bij de dermatoloog werden opnieuw alleen excoriaties gezien met een beeld van eczeem op de rug. Er was geen sprake van blaarvorming of aanwijzingen voor scabiës, en daarnaast was er geen aanleiding voor een cutane

genesmiddelenreactie. Tijdens dat consult werden huidbiopten afgenomen met een differentiële diagnose van dermatitis herpetiformis, scabiës, prurigo nodularis en eczeem. Het histologisch beeld was weinig uitgesproken voor eczeem, met een oppervlakkige perivasculair en gering spongiotische dermatitis, zonder aanwijzingen voor de overige dermatosen. Directe immunofluorescentie was negatief. Tevens liet algemeen screenend bloedonderzoek geen afwijkingen zien. De patiënte werd verwezen naar het UMCG, daar werden bij dermatologisch onderzoek verspreid op het lichaam multipel grote deels geëxcorieerde erythemateuze papels gezien, confluërend tot plaques (figuur 1). Daarnaast waren excoriaties en lichenificatie zichtbaar op de rug.

Onderzoek

Een huidbiopt van de bovenarm toonde opnieuw



Figuur 1. Klinische presentatie van nonbulleus cutaan pemfigoïd. Deels geëxcorieerde erythemateuze papels confluërend tot plaques met lichenificatie op de rug.

een superficiële dermatitis met een opvallende bijmenging van eosinofielen, derhalve paste het morfologisch beeld minder bij eczeem. Vanwege een verdenking op nonbulleus cutaan pemfigoïd werd opnieuw directe immunofluorescentiemicroscopie verricht op zowel een lesionaal als perilesionaal huidbiopt, echter beide waren negatief. Daarentegen toonden verschillende immuunserologische testen echter wel degelijk circulerende IgG-autoantistoffen gericht tegen de basale membraanzone (BMZ), passend bij pemfigoïd. Indirecte immunofluorescentie (IIF) met serum toonde IgG dat bond aan de epidermale zijde (dak) van zoutgespleten humaan huidsubstraat. Door middel van immunoblot en ELISA werd het autoantigeen geïdentificeerd als BP230.

Behandeling

Behandeling van cutaan pemfigoïd werd gestart volgens het UMCG-schema met clobetasolcrème eenmaal daags 20 gram op het gehele lichaam behoudens het gelaat gedurende vier weken, met remissie van de jeukklachten als resultaat. Tijdens het afbouwen volgens het schema gedurende twee maanden bleven de jeukklachten afwezig. Gedurende het gehele ziektebeloop is geen sprake geweest van blaarvorming.

BESPREKING

Bij pemfigoïd wordt onderscheid gemaakt tussen predominant huidpemfigoïd (cutaan pemfigoïd) en slijmvliespemfigoïd.^{2,4} Cutaan pemfigoïd is de meest voorkomende auto-immuunblaarziekte en komt voornamelijk voor bij ouderen boven zeventig jaar en in deze leeftijdscategorie is het geen zeldzame ziekte meer.^{1,5} Pemfigoïd wordt gekarakteriseerd door autoantistoffen gericht tegen structurele eiwitten in de basaalmembraanzone, in het geval van cutaan pemfigoïd zijn dit BP180 en BP230. De veroudering van het immuunsysteem (immunosenescence) speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in het ontstaan van pemfigoïd. Typische klinische kenmerken zijn pral gespannen blaren, urticariële plaques en sterke jeuk. De slijmvliesen zijn betrokken bij een minderheid (20%) van de patiënten.¹ Een nonbulleuze fase van jeuk en urticariële plaques van enkele weken tot maanden wordt vaak gezien voorafgaand aan de ontwikkeling van blaren bij patiënten met cutaan pemfigoïd.¹ Echter persisteert dit klinisch beeld bij circa 25% van de patiënten zonder dat er blaarvorming optreedt, men spreekt dan van nonbulleus cutaan pemfigoïd.² Voorheen werd voor deze patiënten ook de term bulleus pemfigoïd gebruikt ondanks de afwezigheid van blaren. Bij patiënten met nonbulleus cutaan pemfigoïd kan een verscheidenheid aan klinische presentaties voorkomen, variërend van (papuleus) eczeem, prurigo nodularis tot pruritus op voorafgaand niet aangedane huid.²

Diagnostiek

De diagnostiek van pemfigoïd is traditioneel gebaseerd op DIF-microscopie op een perilesionaal

huidbiopt. Hierbij kan een lineaire depositie van IgG aangekleurd worden langs de BMZ, in detail zichtbaar als een golvend n-serratiepatroon. In geval van blaarvorming kan histopathologie met subepidermale blaarvorming en een eosinofiel ontstekingsinfiltraat een duidelijke aanwijzing zijn voor pemfigoïd, echter bij patiënten met nonbulleus cutaan pemfigoïd zijn de aanwijzingen aspecifiek, zoals een spongiotische dermatitis met eosinofielen. Circulerende specifieke IgG-autoantistoffen in het serum van de patiënt kunnen worden gedetecteerd met verschillende laboratoriumtesten, waaronder IIF op substraat van apenoesophagus en zoutgespleten humane huid, immunoblot en ELISA. Serum IgG van patiënten met cutaan pemfigoïd bindt op het zoutgespleten huidsubstraat aan het dak van de artificiële splijting in de lamina lucida, naar de localisatie van de antigenen BP180 en BP230. Volgens de meest recente Europese richtlijn voor diagnostiek en behandeling van pemfigoïd (2015) is een DIF-biopt noodzakelijk voor het stellen van de diagnose pemfigoïd.⁶ Recente studies laten echter zien dat het mogelijk is op basis van gecombineerde immuunserologische testen de diagnose pemfigoïd te stellen, met een vergelijkbare sensitiviteit als een DIF-biopt.⁷ Retrospectieve analyse van patiënten met verdenking op pemfigoïd in het UMCG (n = 1125, Meijer et al. gesubmit) laat zien dat IIF op zoutgespleten huid een goede sensitiviteit (77,0%) en zeer hoge specificiteit (99,6%) heeft en het mogelijk maakt de diagnose pemfigoïd te stellen. Met alleen DIF-microscopie werd circa 10% van de patiënten met pemfigoïd gemist, terwijl deze patiënten wel werden geïdentificeerd met IIF op zoutgespleten huid. Het is daarom aan te raden standaard zowel een huidbiopt af te nemen voor DIF-microscopie als serum bij een patiënt met verdenking op pemfigoïd.

Behandeling

De behandeling van patiënten met nonbulleus cutaan pemfigoïd verschilt niet van patiënten met blaarvorming. De eerstekeusbehandelingen zijn zowel topicaal als systemisch: systemisch transcutaan clobetasol (applicatie van kaak tot teen) volgens een afbouwschema en oraal prednison 0,5 mg/kg/dag.^{6,8} De applicatie van clobetasol op vrijwel het gehele lichaam heeft een effectief systemisch effect en is veiliger dan oraal prednison.⁸ De praktische belasting voor oudere patiënten kan echter een bezwaar zijn. Daarnaast zijn er goede ervaringen met methotrexaat in lage doseringen tot 10 mg per week en biedt doxycycline 200 mg/dag met adjuvante lesionale clobetasolcrème een therapeutische optie.⁹

Een nonbulleuze auto-immuunblaarziekte is een schijnbare tegenspraak, maar één die wel degelijk voor kan komen in de dagelijkse praktijk van een dermatoloog. Zoals in de beschreven casus kan nonbulleus cutaan pemfigoïd voorkomen als persistente jeuk bij ouderen, waardoor het moeilijk kan zijn een onderscheid te maken met eczeem. In het geval van een verdenking op pemfigoïd dient stan-

daard zowel een huidbiopt voor DIF-microscopie als bloed voor immuunserologisch onderzoek te worden afgenomen. Behandeling met clobetasolcrème van kaak tot teen is een effectief alternatief voor oraal prednison, daarnaast is methotrexaat in lage doseringen een therapeutische optie.

LITERATUUR

- Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013;381:320-32.
- Bakker CV, Terra JB, Pas HH, Jonkman MF. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly: a common presentation. *JAMA Dermatol* 2013;149:950-3.
- Borradori L, Joly P. Toward a practical renaming of bullous pemphigoid and all its variants: cutaneous pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2014;150:459.
- Bakker CV, Terra JB, Jonkman MF. Toward a practical renaming of bullous pemphigoid and all its variants-reply. *JAMA Dermatol* 2014;150:459-60.
- Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bedane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012;132:1998-2004.
- Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, 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.
- Sardy M, Kostaki D, Varga R, Peris K, Ruzicka T. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:748-53.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009;129:1681-7.
- Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2017 Mar 6.

SAMENVATTING

Een jeukende auto-immuunblaarziekte zonder blaren klinkt als een contradictio in terminis, echter blaarvorming blijft achterwege bij één op de vier patiënten met de meest voorkomende auto-immuunblaarziekte pemfigoïd. Dit kan een valkuil zijn voor dermatologen met als gevolg een lange diagnostische delay voor de patiënt. Het betreft vaak oudere patiënten met therapieresistente jeuk, zoals in de hier beschreven casus van een 80-jarige vrouw met persisterende jeuk op het hele lichaam. Ondanks het gebruik van emolliens en lesionaal sterke dermatocorticosteroiden verbeterden de jeukklachten nauwelijks gedurende een jaar. Directe immunofluorescentie (DIF) op een huidbiopt was negatief, de diagnose cutaan pemfigoïd werd echter bevestigd met immuunserologische testen, waaronder indirecte immunofluorescentie (IIF) op zoutgespleten huidsubstraat. Het is daarom aan te raden standaard zowel DIF op een huidbiopt én IIF op zoutgespleten huid te verrichten bij een patiënt met verdenking op pemfigoïd. De patiënt bereikte volledige remissie van cutaan pemfigoïd met clobetasolcrème aangebracht op het gehele lichaam behoudens het gelaat, als alternatief voor oraal prednison.

TREFWOORDEN

jeuk – auto-immuunblaarziekte – pemfigoïd – immunofluorescentie – diagnostiek

SUMMARY

A pruritic autoimmune bullous disease without bullae could be regarded as a contradiction. However, blistering remains absent in one of every four patients with the most common autoimmune bullous disease pemphigoid. This can be a pitfall for dermatologist, leading to a long diagnostic delay for patients. Most commonly elderly are affected, presenting with refractory itch as described in the present case report of a 80 year old woman with persistent generalized prurigo. Despite therapy with emollients and lesional potent corticosteroids, the prurigo persisted for a year. Direct immunofluorescence (DIF) on a skin biopsy was negative, but the diagnosis of cutaneous pemphigoid was confirmed by immune serology, including indirect immunofluorescence (IIF) on salt-split human skin substrate. Therefore it is recommended to routinely perform both DIF on a skin biopsy and IIF on salt-split skin. Remission of cutaneous pemphigoid was achieved with whole body application of clobetasol cream, except on the face, as an alternative to oral prednisone.

KEYWORDS

pruritus – autoimmune bullous disease – pemphigoid – immunofluorescence – diagnostics

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen