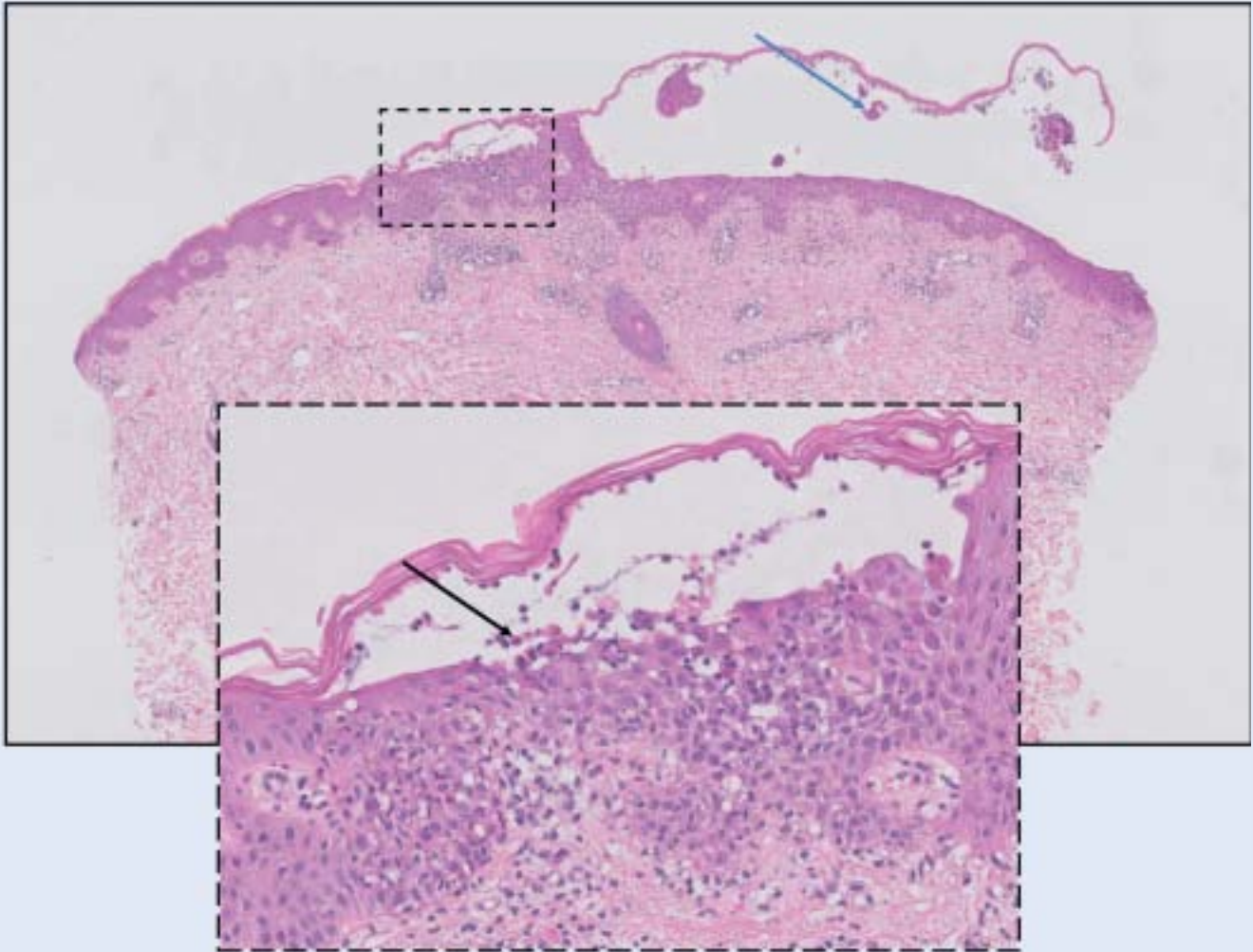




Dermatopathologie

T. Middelburg¹, J. Damman², A.M.R. Schrader³, P.K. Dikrama⁴



Figuur 1.

In de kennisquiz van de dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen, huidtumoren, huiddeposities en melanocytaire proliferaties aan bod gekomen. De huidige reeks gaat over **vesiculobulleuze dermatosen**, oftewel blaarziekten. De histopathologie van deze groep van aandoeningen dient op een systematische wijze te worden beoordeeld om tot een adequate differentiële diagnose te komen (zie hiervoor ons

overzichtsartikel in NTvDV nummer 5, 2018). Om het accent te leggen op de histologie worden de klinische gegevens van de casus niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel Van *kliniek naar histologie* waarin de klinische bevindingen worden vermeld met het bijbehorende histopathologische kenmerk.

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, KM Surgical, Christchurch, Nieuw-Zeeland

² Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Aios Pathologie, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

CASUS 2 (FIGUUR 1)

1. Waar ligt het slijtingsniveau?

- a) subcorneaal
- b) intragranulair
- c) suprabasaal
- d) subepidermaal

2. Wat is het onderliggende mechanisme van slijting?

- a) spongiose
- b) ballonvormige degeneratie
- c) acantholyse
- d) apoptose van keratinocyten
- e) geen van bovenstaande

3. Wat wordt aangewezen met de blauwe pijl?

- a) keratinocyten met matglasaspect
- b) necrotische epidermis
- c) door acantholyse losgelaten cluster keratinocyten
- d) bacteriekolonies

4. Wat wordt aangegeven met de zwarte pijl?

- a) apoptotische keratinocyt
- b) eosinofiele granulocyt
- c) neutrofiële granulocyt
- d) erytrocyt

5. De histologische bevindingen passen het best bij?

- a) pemphigus vulgaris
- b) pemphigus foliaceus
- c) bulleuze impetigo
- d) herpesvirusinfectie
- e) toxische epidermale necrolyse

6. Welk patroon verwacht u bij direct immunofluorescentie-onderzoek?

- a) negatief
- b) 'kippengaaspatroon' met intercellulaire aankleuring
- c) lineaire deposities langs de basale membraan
- d) granulaire deposities in de papiltoppen

De antwoorden vindt u op pagina 54.

CORRESPONDENTIEADRES

Petra Dikrama

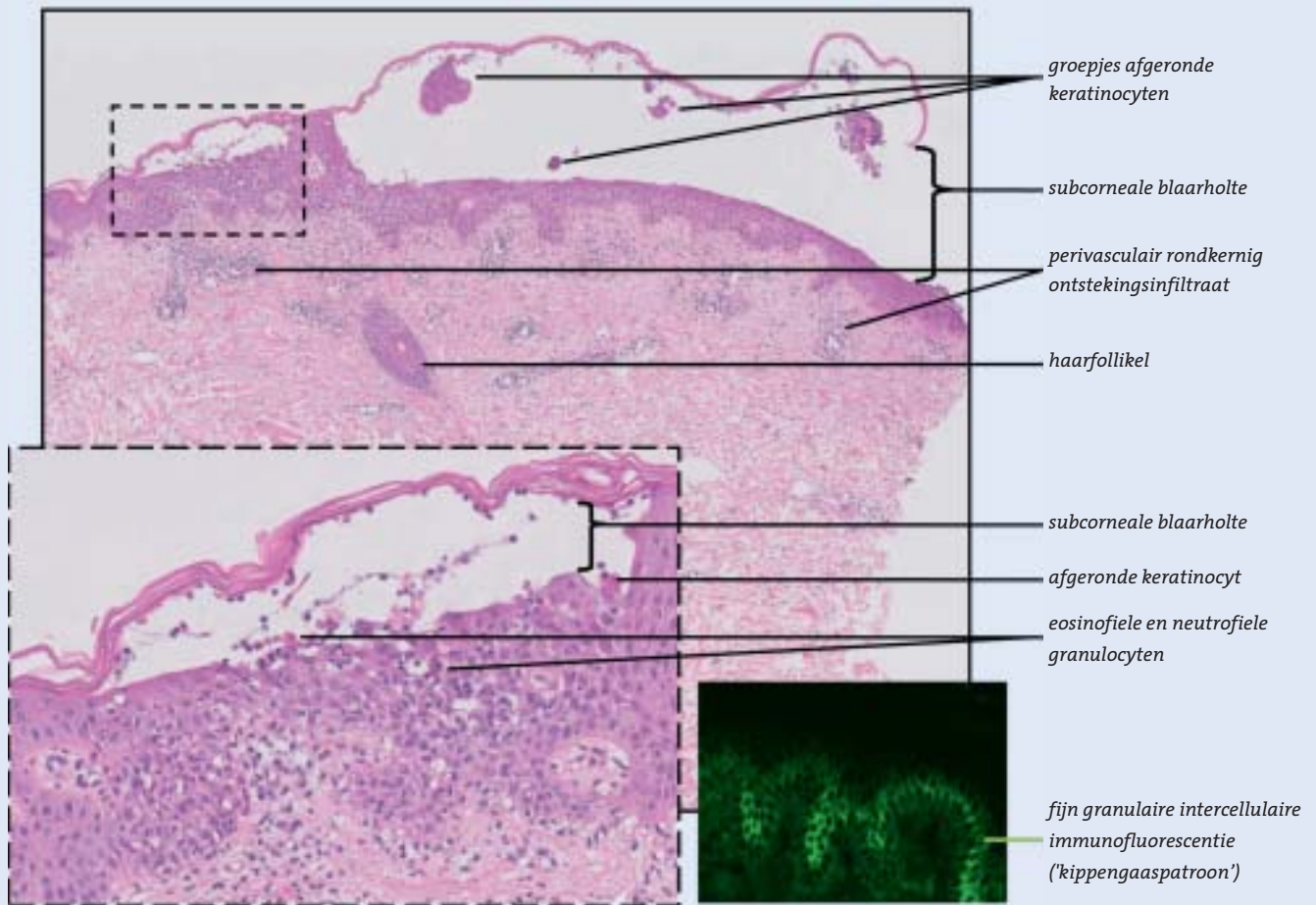
E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

Antwoorden

1a, 2c, 3c, 4b, 5b, 6b

HISTOPATHOLOGISCHE BESCHRIJVING (FIGUUR 2)

Het betreft een huidbiopt dat reikt tot in de diepe dermis met subcorneale splijting in de epidermis. Er is acantholyse met zowel losgelegen, als groepjes afgeronde keratinocyten in de blaarholte. Aan de rand van de blaar en in de blaarholte is infiltratie van met name lymfocyten en eosinofiele en neutrofiële granulocyten. In de oppervlakkige dermis ligt een perivasculair rondkernig ontstekingsinfiltraat met bijmenging van enkele granulocyten. De overige dermis vertoont geen afwijkingen en de subcutis is niet afgebeeld. Direct immunofluorescentieonderzoek toont een fijn granulaire 'kippengaaspatroon' met deposities van IgG en C3c in de intercellulaire ruimtes.



Figuur 2.

DIAGNOSE

Pemphigus foliaceus

BESPREKING

Pemphigus foliaceus (PF) behoort tot de auto-immuun bulleuze dermatosen. Het onderliggend mechanisme bestaat uit de vorming van antistoffen tegen desmogleïne 1, waardoor subcorneale of intragranulaire acantholyse met blaarvorming ontstaat. Klinisch wordt de ziekte niet altijd direct herkend omdat de blaren zo oppervlakkig zijn dat ze direct stuk gaan. In plaats van blaren zijn vaker juist gevoelige erosieve laesies met crustae of schilfering op een erythemateuze bodem aanwezig, met name in seborrhoïsche gebieden. Dit verklaart de naam *foliaceus* (bladerachtig), hetgeen geïnterpreteerd kan worden alsof er herfstbladeren over iemand zijn uitgestrooid. Er bestaan endemische varianten waaronder *fogo selvagem* (wild vuur). De etiologie rondom het bestaan van deze endemische varianten is vooralsnog niet volledig opgehelderd. Wel worden er bij de endemische vormen vaker ook antistoffen tegen desmocollines gezien, naast de antistoffen tegen desmogleïne 1.

Desmogleïne 1 is een onderdeel van het desmosoom en wordt in de huid vooral in de oppervlakkige lagen van de epidermis tot expressie gebracht. Dit in tegenstelling tot desmogleïne 3, dat vooral basaal aanwezig is. In mucosa is de verdeling anders.

Daar is in het geheel minder desmogleïne 1 aanwezig dan in de huid, terwijl desmogleïne 3 zowel basaal als oppervlakkig aanwezig is. Hierdoor kan het aanwezige desmogleïne 3 compenseren voor de afwezigheid van desmogleïne 1 bij PF en ontstaan er wel blaren in de huid, maar niet in de mucosa. Op een vergelijkbare manier is te verklaren dat er bij mucosaal dominante pemphigus vulgaris (antistoffen tegen alleen desmogleïne 3) gemakkelijk blaren in de mucosa, maar minder in de huid ontstaan. Bij gewone pemphigus vulgaris (antistoffen tegen zowel desmogleïne 1 als 3) ontstaan er blaren in de huid en in de mucosa.

Histologisch kenmerkt PF zich door een subcorneaal of intragranulair gelegen blaar. De blaarholte toont veelal enkele acantholytische keratinocyten en een wisselende hoeveelheid neutrofiële en soms ook eosinofiele granulocyten. In vroege laesies kan eosinofiele spongiose gezien worden, terwijl in oudere laesies acanthose met parakeratose kan optreden met dyskeratotische cellen lijkend op de *grains* die we kennen van de ziekte van Darier. Deze acantholytische keratinocyten zijn meestal spaarzaam aanwezig en nog gehecht aan het blaardak of de bodem. Directe immunofluorescentie (DIF) van aangedane en gezonde huid toont een vergelijkbaar patroon als bij pemphigus vulgaris met fijne of grove aankleuring van de desmosomen door IgG en C3c waardoor het 'kippengeasptraan' ontstaat. Verder is in de dermis bij PF een gemengdcellig infiltraat aanwezig dat zowel uit eosinofiele als neutrofiële granulocyten bestaat.

Dit laatste is van belang bij de differentiële diagnose met *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS), waarbij toxines van bepaalde *S. Aureus*-stammen desmogleïne 1 kapot maken. Hierdoor ontstaan dezelfde oppervlakkig blaren als bij PF, maar het histologisch verschil zit hem met name in het nagenoeg ontbreken van infiltraat bij SSSS. Bulleuze impetigo is gerelateerd aan SSSS maar hier is juist een subcorneale pustel te zien met aanwezigheid van bacteriekolonies in laesionale huid en is er minder of geen acantholyse. Verder is ook de DIF negatief bij SSSS en bulleuze impetigo.

Een andere aandoening die klinisch maar vooral histologisch kan lijken op PF is subcorneale pustulaire dermatose (Sneddon-Wilkinson), waarbij ook subcorneale splijting optreedt. Deze blaren zijn gevuld met fibrine en neutrofiële granulocyten (en zijn daarom dus feitelijk pustels en geen blaren) maar deze kunnen in het biopsieproces verloren gaan of uitgespoeld raken. Hier zal bij twijfel ook DIF uitsluitsel kunnen bieden.

Ook bij miliaria crystallina ontstaan subcorneale vesikels, soms gevuld met neutrofiële granulocyten. Deze liggen echter meestal direct boven het acrosyringium, vertonen geen acantholyse en zijn klinisch gemakkelijk te onderscheiden van PF. Ook frictieblaren kunnen hoog epidermaal gelegen zijn en daardoor histologisch verward worden met PF.

In sommige gevallen kan het klinisch en histologisch onderscheid lastig te maken zijn tussen PF en andere, zeldzame pemphigus-varianten zoals IgA-pemphigus, pemphigus herpetiformis en pemphigus erythematosis. De laatste wordt beschouwd als een subtype van PF waarbij de DIF ook positief is langs de basaalmembraan, zoals ook bij SLE het geval is. Bij IgA-pemphigus zijn er wel IgA-, maar geen IgG-antistoffen zodat wederom DIF essentieel is voor de diagnose. Pemphigus herpetiformis is vooral klinisch anders dan PF aangezien het erg jeukt en arciforme blaren vertoont, lijkend op dermatitis herpetiformis of lineaire IgA-dermatose.

Tabel 1. Pemphigus foliaceus, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
fragiele, oppervlakkige blaren	subcorneale/intragranulaire splijting
positief nikolskyfenomeen	destructie van desmogleïne 1 in perilaesionale huid met beginnende blaarvorming door acantholyse
erythemateuze laesies	ontbreken stratum corneum, inflammatie
crustae/squamae	parakeratose en dyskeratotische keratinocyten bij oudere laesies

LITERATUUR

1. Patterson JW. *Weedon's skin pathology*. 4th edition, Elsevier 2016.
2. Jonkman MF. *Autoimmune Bullous Diseases*. Springer 2016.