



Mucosale afwijkingen bij auto-immuun blaarziekten

J.M. Meijer

Auto-immuun blaarziekten zijn een groep van auto-immuunziekten met auto-antistoffen tegen structurele eiwitten van de desmosomen en hemidesmosomen in de huid en mucosa, leidend tot intra-epitheliale of subepitheliale splijting. Mucosa zijn frequent aangedaan, met name bij slijmvliespemfigoïd en pemfigus vulgaris. De diverse klinische symptomen bestaan onder andere uit orale afwijkingen van erytheem, blaren, erosies en ulceratie, tot mogelijk verlittekening met luchtwegobstructie, slikklachten of blindheid. Vroegtijdige herkenning en behandeling is daarom noodzakelijk. De klinische kenmerken van auto-immuun blaarziekten overlappen en kunnen gelijkennis vertonen met bijvoorbeeld orale lichen planus. Immuundiagnostiek voor detectie van specifieke auto-antistoffen is essentieel voor het stellen van de diagnose.

Mucosa zijn frequent aangedaan bij auto-immuun blaarziekten, met name bij pemfigus vulgaris en slijmvliespemfigoïd. Door overlap in de heterogene klinische kenmerken van mucosale afwijkingen van auto-immuun blaarziekten is er een uitgebreide differentiële diagnose van onder meer geneesmiddelenreacties, orale lichen planus, systeemziekten, inflammatoire darmziekten, graft-versus-host ziekte, infectieuze oorzaken, de ziekte van Behçet en ook recidiverende stomatitis aphthosa. [1] Voor het stellen van de diagnose van een auto-immuun blaarziekte en differentiatie is aanvullend onderzoek nodig naar het splijtingsniveau en het aantonen van specifieke auto-antistoffen. Auto-immuun blaarziekten zijn een groep van auto-immuunziekten met auto-antistoffen tegen structurele eiwitten van de desmosomen en hemidesmosomen in de huid en mucosa, leidend tot intra-epitheliale of subepitheliale splijting. Op basis van dit splijtingsniveau worden twee hoofdgroepen onderverdeeld: pemfigus met intra-epitheliale splijting, en pemfigoïd met subepitheliale splijting. [1] Van zowel pemfigus als pemfigoïd zijn verschillende subtypen te onderscheiden op basis van klinische kenmerken en het aangedane antigeen.

SLIJMVLIESPEMFIGOÏD

Slijmvliespemfigoïd is de variant van pemfigoïd waarbij mucosale afwijkingen op de voorgrond staan, in tegenstelling tot het meer voorkomende bulleus pemfigoïd met voornamelijk cutane blaarvorming. IgG en/of IgA antistoffen zijn voornamelijk gericht tegen het hemidesmosomale eiwit BP180, maar ook zijn antistoffen mogelijk tegen andere eiwitten in het hemidesmosoom. De gemiddelde leeftijd van ontstaan van slijmvliespemfigoïd is rond 60 jaar. De ernst van slijmvliespemfigoïd is zeer divers, van desquamatieve gingivitis tot verlittekenende ziekte met luchtwegobstructie of blindheid. De orale mucosa zijn het meest aangedaan (85%), gevolgd door oculaire (65%), nasale (20-40%), en anogenitale (20%) betrokkenheid. [1] De huid kan echter ook aangedaan zijn bij slijmvliespemfigoïd (bij 20-30%), maar in mindere mate dan de mucosa. Het meest voorkomend is geïsoleerd oraal slijmvliespemfigoïd, met desquamatieve gingivitis, mogelijk sereuze of hemorrhagische bullae, erosies of ulcera. Hierbij treedt meestal geen verlittekening op, in tegenstelling tot een zeldzamere variant anti-laminine-332 slijmvliespemfigoïd. Bij anti-laminine-332 slijmvliespemfigoïd is vaker sprake van een



Figuur 1. Mucosale afwijkingen bij slijmvliespemfigoïd. a) desquamatieve gingivitis met erythemateuze, gezwollen gingiva; b) erosies en blaarvorming op het palatum; c) oculaire symblefaron als gevolg van verlittekening door slijmvliespemfigoïd.

Dermatoloog afdeling Dermatologie, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

agressiever ziektebeloop, mogelijk pharyngeale of laryngeale betrokkenheid en een verhoogd relatief risico op maligniteit. [2] Bij andere varianten van pemfigoïd, zoals bulleus pemfigoïd, lineaire IgA ziekte en epidermolysis bullosa acquisita, kunnen mucosa (in mildere mate) aangedaan zijn naast voorname-lijk de huidbetrokkenheid. Lineaire IgA ziekte, zoals de naam doet vermoeden, wordt gekenmerkt door lineaire IgA deposities langs de basaalmembraanzone. De ziekte komt zowel voor bij jonge kinderen (voor 5 jaar) als bij ouderen (na 60 jaar) en bij circa 80% komen mucosale afwijkingen voor. Dit betreft met name pijnlijke orale erosies en ulceratie, erosieve cheilitis en desquamatieve gingivitis. Daarnaast laten de huidafwijkingen van blaren en urticariële plaques vaak een opvallende annulaire distributie zien.

PEMPHIGUS VULGARIS

Pemphigus omvat zeldzame mucocutane auto-immuun blaarziekten met intra-epitheliale splijting en auto-antistoffen tegen desmosomale eiwitten. Van de twee meest voorkomende klinische varianten presenteert pemphigus vulgaris zich met voornamelijk mucosale afwijkingen en daarnaast blaren en erosies op de huid. Auto-antistoffen zijn gericht tegen de desmosomale eiwitten desmoleïne 3 (DSG3) en tegen desmoleïne 1 (DSG1). In tegenstelling tot pemphigus vulgaris, is bij pemphigus foliaceus alleen de huid betrokken en zijn de auto-antistoffen alleen gericht tegen DSG1. Deze verschillen in presentatie komen door verschillende expressie van DSG3 en DSG1 in huid en mucosa. [1] Een zeer zeldzame variant is paraneoplastische pemphigus, met typische uitgebreide pijnlijke erosieve stomatitis en geassocieerde (hematologische) maligniteit of de ziekte van Castelman. [3] Patiënten met pemphigus vulgaris presenteren zich vaak (50-80%) eerst met orale mucosale betrokkenheid, met of zonder huidafwijkingen. [1] De orale mucosa is vaker erosief dan met intacte blaarvorming, maar kunnen genezen zonder verlittekening. De meest voorkomende orale lokalisaties zijn het palatum, buccale mucosa en de tong. Desquamatieve gingivitis is bij een minderheid aanwezig, in tegenstelling tot slijmvliespemfigoïd. [1] Ook andere mucosa kunnen aangedaan zijn, waaronder nasale en pharyngeale mucosa en minder vaak voorkomend genitale, oculaire, laryngeale mucosa en de oesophagus. Huidafwijkingen kunnen zich later in het ziekteproces nog ontwikkelen. Typisch zijn slappe blaren, door de oppervlakkige intra-epidermale splijting, die gemakkelijk ruptureren tot erosies met crustae.

DIAGNOSTIEK VAN AUTO-IMMUUN BLAARZIEKTEN

Een biopt voor histopathologie is niet afdoende voor het stellen van de diagnose van een auto-immuun blaarziekte, maar kan andere aandoeningen in de differentiële diagnose uitsluiten.¹ Indien blaarvorming aanwezig is, dan heeft een lesionaal biopt van de rand van de blaar de voorkeur voor bepaling van het splijtingsniveau. In het geval van slijmvliespemfigoïd is subepitheliale splijting zichtbaar met mogelijk een eosinofiel en/of neutrofiel infiltraat. Bij pemphigus is sprake van acantholyse met suprabasale splijting. Vaak is een biopt niet-specifiek en laat ulceratie zien. De hoeksteen van diagnostiek van auto-immuun blaarziekten is directe immunofluorescentie op een biopt van aangedane mucosa en/of huid, voor het visualiseren van immuundeposities. Verschillende patronen zijn herkenbaar voor pemphigus en pemfigoïd. Bij pemphigus laat binding van IgG en/of complement C3 aan het epithelial cell surface (ECS) een fijn of granulair 'kippen-gaas' patroon zien rondom de keratinocyten. Bij pemfigoïd is sprake van een lineaire depositie van IgG, met mogelijk IgA en/of complement C3 langs de basaalmembraanzone. [1] Voor slijmvliespemfigoïd is ook het tegelijkertijd afnemen van een huidbiopt geadviseerd, omdat vaak sprake is van een zwakke aankleuring door lage circulerende auto-antistoffen en daarmee vaak negatieve immunoserologische diagnostiek. Ook indien de patiënt géén huidafwijkingen heeft, dan kan IgG aangetoond worden in de huid passend bij pemfigoïd. Indien bij een negatief biopt voor DIF er een hoge klinische verdenking op slijmvliespemfigoïd blijft bestaan, dan kan het herhalen en bioteren van andere mucosale lokalisaties uiteindelijk wel leiden tot de diagnose van slijmvliespemfigoïd. Immunoserologische testen omvatten indirecte immunofluorescentie, ELISA en immunoblot. Met name voor pemphigus is een ELISA voor anti-DSG1 en anti-DSG3 antistoffen zeer sensitief (90%), terwijl ELISA duidelijk minder sensitief is voor slijmvliespemfigoïd (BP180). [1] Voor slijmvliespemfigoïd zijn met name indirecte immunofluorescentie op zoutgespleten humane huid substraat en immunoblot diagnostische methoden om de ziekte aan te tonen, waarbij het mogelijk is subtypen te differentiëren. Enkele zeldzame auto-immuunblaarziekten, zoals paraneoplastische pemphigus en anti-laminine 332 slijmvliespemfigoïd, kunnen alleen met specifieke serologische testen worden aangetoond of uitgesloten in specialistische laboratoria, waaronder het laboratorium Immunodermatologie van het UMCG. [1]



Figuur 2. Mucosale afwijkingen bij pemphigus vulgaris. a) diffuse orale erosies en blaardaken buccaal; b) desquamatieve gingivitis bij pemphigus; c) cheilitis met blaarvorming, erosies en crustae.

BEHANDELING EN PROGNOSE

Auto-immuun blaarziekten zijn over het algemeen chronische, recidiverende ziekten die van mild tot zeer ernstig voor kunnen komen met een forse impact op kwaliteit van leven. Langdurige immuunsuppressieve therapie is vaak nodig. Een uitzondering is door medicatie uitgelokte pemphigus of lineaire IgA ziekte, waarbij het wegnemen van het uitlokkende middel de belangrijkste stap is. Orale corticosteroiden vormen sinds jaren de hoeksteen van behandeling, maar hebben naast effectiviteit ook neveneffecten. Voor pemphigus is in afgelopen jaren de toevoeging van anti-CD20 monoklonaal antilichaam (Rituximab) een waardevolle behandeling geble-

ken, met remissie bij 90% van de patiënten en een snellere afbouw van corticosteroiden. [4] Deze behandeling is opgenomen in de recente richtlijn (2020) voor behandeling van pemphigus. [5] De behandeling van slijmvliespemfigoid kan uitdagend zijn, variërend van behandeling van milde klachten met topicale corticosteroiden en adjuvant dapson of methotrexaat, tot behandeling van ernstige klachten met orale corticosteroiden, cyclofosfamide, Rituximab of intraveneuze immuunglobulinen. Omdat bij slijmvliespemfigoid mogelijk littekenvorming kan optreden, zoals blindheid, stenose of slikklachten, is adequate diagnostiek en behandeling noodzakelijk met regelmatig een multidisciplinaire benadering.

SAMENVATTING

Mucosale afwijkingen komen frequent voor bij auto-immuun blaarziekten, met name bij slijmvliespemfigoid en pemphigus vulgaris. Andere varianten van auto-immuun blaarziekten kunnen mucosale betrokkenheid hebben naast de predominant cutane afwijkingen, zoals bij bulleus pemfigoid. Heterogene klinische symptomen van orale blaarvorming, erosies, ulceratie of erytheem kunnen overal voorkomen op de orale mucosa, daarnaast ook op andere slijmvliezen. Het tijdig stellen van de diagnose en starten van adequate therapie is van belang vanwege de mogelijke ernst van de ziekte en mogelijke complicaties door verlittekening. Directe immunofluorescentie op een biopsie van aangedane mucosa en immuunserologisch onderzoek zijn nodig voor het detecteren van specifieke auto-antistoffen en om een onderscheid te kunnen maken tussen subtypes van pemphigus en pemfigoid. Daarnaast is het bijdragend om ook een huidbiopsie voor directe immunofluorescentie af te nemen, met name bij slijmvliespemfigoid. Immuunsuppressieve therapie is vaak nodig voor auto-immuun blaarziekten, een belangrijke toevoeging is rituximab in de behandeling van pemphigus.

TREFWOORDEN

Mucosa - auto-immuunziekte – blaarziekten – pemphigus - pemfigoid, - slijmvliespemfigoid

SUMMARY

Mucosa are frequently affected in autoimmune bullous diseases, in particular in mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris. Mucosa can also be affected in other subtypes of autoimmune bullous diseases with predominant cutaneous lesions, such as bullous pemphigoid. The heterogeneous clinical symptoms may present anywhere on the oral mucosa, but also on other sites. A quick diagnosis and adequate treatment are necessary because of the potential severity of autoimmune bullous diseases and to prevent complications due to cicatrization. Direct immunofluorescence microscopy on a biopsy of affected mucosa and immunoserological tests are needed for detection of specific autoantibodies and to differentiate between subtypes of pemphigus and pemphigoid. Additionally, also a skin biopsy is recommended for diagnosis, mainly in mucous membrane pemphigoid. Immunosuppressive treatment is often needed, with an important addition of rituximab in treatment of pemphigus.

KEYWORDS

Mucosa - Autoimmune disease - bullous diseases - pemphigus - pemphigoid - mucous membrane pemphigoid

LITERATUUR

1. Rashid H, Lamberts A, Diercks GFH et al. Oral Lesions in Autoimmune Bullous Diseases: an overview of clinical characteristics and diagnostic algorithm. *Am J Clin Dermatol* 2019;20:847–61.
2. Terra JB, Pas HH, Hertl M, Dikkers FG, Kamminga N, Jonkman MF. Immunofluorescence serration pattern analysis as a diagnostic criterion in antilaminin-332 mucous membrane pemphigoid: immunopathological findings and clinical experience in 10 Dutch patients. *Br J Dermatol*. 2011 Oct;165(4):815-22.
3. Poot AM, Diercks GFH, Kramer D et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1016-24.
4. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017 May 20;389(10083):2031-2040.
5. Joly P, Horvath B, Patsatsi A et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Aug 24.

CORRESPONDENTIEADRES

Joost Meijer
E-mail: j.m.meijer@umcg.nl