



# Pemfigoïd ziekten: inzichten in de nonbulleuze variant en management

A. Lamberts

Op 22 september 2020 verdedigde Aniek Lamberts haar proefschrift met de titel *Pemfigoïd ziekten: inzichten in de nonbulleuze variant en management* aan de Rijksuniversiteit Groningen. Haar promotoren waren wijlen prof. dr. M.F. Jonkman (dermatologie UMCG) en dr. B. Horváth (afdelingshoofd Dermatologie UMCG). Haar copromotor was dr. Hendri H. Pas (hoofd laboratorium immunodermatologie UMCG).

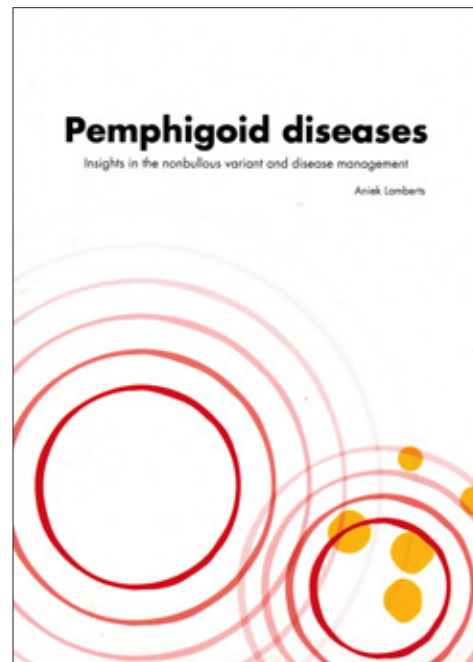
Pemfigoïd ziekten zijn auto-antilichaam gemedieerde blaarziekten van de huid en/of de slijmvliezen. Het proefschrift is opgedeeld in twee delen. Deel 1 bestaat uit verschillende studies met als doel de pemfigoïd variant genaamd nonbulleus pemfigoïd (NBP) te karakteriseren. Deel 2 presenteert studies gericht op de behandeling van pemfigoïd ziekten.

## DEEL 1: NONBULLEUS PEMFIGOÏD: ZIEKTEKARAKTERISTIEKEN EN IMMUNOLOGISCHE ASPECTEN.

Bulleus pemfigoïd (BP) is de meest voorkomende pemfigoïd ziekte en kent een typische presentatie met ernstige jeukklachten en pral gespannen blaren op de huid. Een minder bekende fenotypische variant van BP kent een klinische presentatie zonder blaren, een ziekte genaamd NBP. NBP is weinig onderzocht, en de literatuur beschrijft slechts enkele casuïstiek. Patiënten met NBP hebben hierdoor vaak een lange diagnostische vertraging. De diagnostische en immunologische bevindingen bij NBP kunnen overeenkomen met BP, en het is onbekend welk onderliggend immunologisch mechanisme voorkomt dat er bij NBP blaren ontstaan. Het doel van deel 1 van het proefschrift is om de ziekte NBP te karakteriseren, en meer te leren over het onderliggende immunologische ziektemechanisme.

## PEMFIGOÏD-SPECIEKE AUTO-ANTILICHAMEN IN GEZONDE INDIVIDUËN

In hoofdstuk 2 onderzochten wij allereerst de prevalentie van pemfigoïd-specifieke IgG autoantilichamen in het serum van dermatologiepatiënten met een niet-bulleuze huidziekte. De diagnose pemfigoïd was bij deze patiënten verworpen op basis van negatieve directe immunofluorescentie microscopie (DIF). Bij 14% van deze patiënten was tenminste één serologische test positief. Opvallend was dat serologische test positiviteit gerelateerd bleek aan een significant hogere mediane leeftijd. In hoofdstuk 6 vonden we eveneens circulerende pemfigoïd-specifieke IgE autoantilichamen in 28% van de controlepopulatie ouderen met jeuk. De relevantie van deze pemfigoïd-specifieke IgG en IgE autoantilichamen in 'gezonde' oudere personen is onbekend. Verondersteld werd dat ELISA positiviteit mogelijk



kan berusten op specifieke antilichaam binding, of dat de immunologische reactie gerelateerd kan zijn aan een fenomeen genaamd 'epitope spreading'. Daarnaast kan het ontstaan van autoantilichamen gerelateerd zijn aan een vermindering van functionele regulatorische T-cellen door veroudering van het immuunsysteem.

In 2019 onderzochten Meijer et al. de minimale criteria voor de diagnose NBP en BP. Ze toonden aan dat positieve DIF niet noodzakelijk is voor de diagnose pemfigoïd en dat indirecte immunofluorescentie (IIF) op zout-gespleten huid (*salt-split skin*; SSS) de hoogste specificiteit had (99,9%). ELISA had geen diagnostische waarde, maar kan worden gebruikt om ziekteactiviteit te monitoren. Op basis van deze bevindingen stelden men vernieuwde diagnostische criteria op, genaamd de 2-out-of-3 rule, voor de diagnose pemfigoïd, waarbij patiënten aan

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

2 van de 3 criteria moeten voldoen: 1) passende klinische presentatie met blaren en/of jeuk, 2) lineair IgG en/of C3c langs de basaalmembraan zone middels DIF, 3) lineair IgG aan kleuring aan de epidermale zijde van SSS middels IIF. Met deze vernieuwde diagnostische criteria stelden we verlaagd de diagnose NBP bij tien patiënten uit hoofdstuk 2.

## ZIEKTEKENMERKEN VAN NONBULLEUS PEMFIGOÏD

### Klinische bevindingen

In hoofdstuk 3 onderzochten wij op systematische wijze de bestaande literatuur over NBP, en identificeerden 132 gepubliceerde casus. Doorgaans was er sprake van een vertraagde diagnose (gemiddelde duur van 23 maanden) en presenteerden patiënten zich met heterogene huidafwijkingen. 'Erythemateuze urticariële plaques' (52%) en 'papels en noduli' (21%) werden het vaakst beschreven. De beschreven histopathologische bevindingen waren voornamelijk aspecifiek. Blaarvorming tijdens het ziekte beloop werd slechts in 10% van de patiënten gerapporteerd. In hoofdstuk 4 beschreven wij de ziektekenmerken van ons eigen cohort van 68 patiënten met NBP. Opnieuw was de tijd tot stellen van de juiste diagnose lang (gemiddelde 29 maanden). Dermatologisch onderzoek toonde voornamelijk 'papels en noduli' (31%). Jeuk zonder primaire huidafwijkingen zagen wij in 22% van de NBP patiënten. In overeenstemming met de gepubliceerde casuïstiek in hoofdstuk 3, ontwikkelde de minderheid van onze patiënten blaren tijdens follow-up (17%). Een interessante bevinding was de goede response op een lage dosering methotrexaat (remissie in 43%) met lange remissie duur (gemiddeld 95 weken). Het sterftepercentage, alle oorzaken meegerekend, was hoog: 36% van de patiënten met NBP overleed na een gemiddelde follow-up tijd van 2 jaar. De gestandaardiseerde mortaliteit ratio was opvallend hoog in NBP (8.6) ten opzichte van gepubliceerde mortaliteit ratio's in BP, echter moet deze bevinding weloverwogen worden geïnterpreteerd vanwege onze lage steekproefomvang. Zowel hoofdstuk 3 en 4 pleiten voor meer aandacht en alertheid onder clinici voor NBP als oorzaak van jeuk in oudere patiënten. Onze data laat tevens zien dat NBP geen mild ziektebeloop heeft, en systemische therapie frequent noodzakelijk is.

*"Wij pleiten voor meer aandacht en alertheid onder clinici voor NBP als oorzaak van jeuk in oudere patiënten."*

### Prevalentie van nonbulleus pemfigoïd

In hoofdstuk 5 onderzochten we de prevalentie van pemfigoïd in de veronderstelde hoog-risico populatie van verpleeghuisbewoners. Van 125 verpleeghuisbewoners werd tijdens een routine vena punctie een extra bloedmonster afgenomen voor serologische diagnostische testen naar pemfigoïd. Zeven van hen werden gediagnosticeerd met pemfigoïd (3 bulleus, 4 nonbulleus). De prevalentie van pemfigoïd onder verpleeghuisbewoners was 6%, opvallend hoger dan de prevalentie in de algemene populatie (0,3% onder personen met een leeftijd >



85 jaar). De vier NBP patiënten waren allen nieuw gediagnosticeerd, en hadden inadequaet behandelde jeukklachten. Onze bevindingen laten zien dat NBP een oorzaak van jeuk kan zijn onder verpleeghuisbewoners, en meer aandacht verdient van specialisten ouderengeneeskunde.

### Immunologische aspecten van nonbulleus pemfigoïd

In hoofdstuk 6 onderzochten we de aanwezigheid van IgE autoantilichamen in het serum en in de huid van NBP en BP patiënten via ELISA en immunofluorescentie. Het percentage van positieve anti-BP180 en anti-BP230 IgE ELISA's verschilde niet significant tussen beide pemfigoïd fenotypen. In de huid van NBP en BP patiënten vonden we IgE voornamelijk gebonden aan de oppervlakte van cellen in de dermis (71% en 86%). Slechts twee huidmonsters (7%; 1 NBP, 1 BP) lieten IgE in een lineair patroon langs de basaalmembraan zien. Gebaseerd op deze bevindingen concludeerden we dat IgE mogelijk een rol speelt in de ziekte pathogenese van zowel NBP en BP, echter is het minder aannemelijk dat IgE een centrale rol speelt in de blaarvorming.

In hoofdstuk 7 trachtten we meer te leren over de ziekte pathogenese van NBP en BP door het gen expressieprofiel van lesionale huid te analyseren via de nanoString technologie. Zes van de tien BP patiënten toonden een hogere expressie van genen betrokken bij complement activatie, terwijl een lage expressie werd gedetecteerd in vier BP en alle 12 NBP huidmonsters. Een duale hoge expressie van Th1 en Th2 genen werd gezien in alle BP huidmonsters, terwijl de minderheid van de NBP huidmonsters een verhoogde Th1 of Th2 gen expressie liet zien. We identificeerden tevens genen die significant hoger tot expressie kwamen in BP ten opzichte van NBP huid, waaronder chemoattractants IL-8 en CCL3, epidermale groeifactoren HBEGF en AREG, transcriptie factoren CREM en FOSL1, receptoren ILR1RL1 en GPR65, het gen coderend voor COX2, en de protease ADAMTS4. Deze geactiveerde genen kunnen mogelijk relevant zijn in blaarvorming, echter zijn vervolgstudies nodig om deze genetische data te valideren.

In hoofdstuk 11 (discussie en toekomstperspectieven) bediscussieren we enkele andere immunologische aspecten die mogelijk een rol kunnen spelen in de ziektepathogenese van

NBP. Dit betreft onder andere antigeen- en epitooop-herkenning, complement activatie, IgG subklasse profiel en de activatie van eosinofiele granulocyten.

## MANAGEMENT VAN PEMFIGOÏD ZIEKTEN

Deel 2 van dit proefschrift presenteert studies gericht op management van pemfigoid ziekten. Over het algemeen bestaat de behandeling van pemfigoid ziekten uit immunosuppressieve- of immunomodulerende medicijnen. Deze conventionele therapieën zijn niet altijd succesvol in het bereiken van remissie, en hebben mogelijk ernstige bijwerkingen, met name in de populatie kwetsbare ouderen met veelal meerdere comorbiditeiten. Hierdoor is er sprake van een voortdurende zoektocht naar medicatie met een hoge effectiviteit en een beter veiligheidsprofiel.

In hoofdstuk 8 exploreerden we met een internationale enquêtestudie de unmet needs (onvervulde behoeften) in pemfigoid ziekten, vanuit het perspectief van patiënten, klinici en onderzoekers. In totaal werden 107 deelnemers geïncludeerd, grotendeels bestaande uit patiënten (66%). Alle drie belangengroepen uitten een hoge noodzaak voor verbetering en verbreding van de therapeutische opties voor pemfigoid ziekten. Daarnaast droegen pemfigoid patiënten aan dat er een grote noodzaak is voor meer ziektebewustzijn onder klinici, om vertragingen en het stellen van een foutieve diagnose te voorkomen.

In hoofdstuk 9 onderzochten we retrospectief de effectiviteit en veiligheid van rituximab in 28 patiënten met recalcitrante pemfigoid ziekten. Remissie werd bereikt in 57% van de patiënten. Patiënten met slijmvlies pemfigoid toonden de beste response (remissie in 64%), gevolgd door BP patiënten (63%). Patiënten met epidermolysis bullosa acquisita behaalden minder vaak remissie (40%), en één patiënt met lineaire IgA dermatose toonde geen response. Twee derde van de patiënten met remissie kreeg uiteindelijk een opvlamming van de ziekte, waarna herhaalde rituximab behandeling opnieuw tot remissie leidde in 86% van de patiënten. Tevens lieten onze data zien dat de dosering van 1000 mg rituximab op dag 0 en 15 effectiever was dan 500 mg, echter was dit verschil niet statistisch significant. Een andere interessante bevinding is de slechte response op rituximab in IgA dominante pemfigoid patiënten, wat suggereert dat klinici voor deze patiënten beter een alternatieve therapie kunnen kiezen.

In hoofdstuk 10 onderzochten we in een multicenter retrospectieve studie de prevalentie van pneumocystis pneumonia (PCP) onder patiënten met auto-immuun blaarziekten bij wie geen PCP profylaxe werd voorgeschreven. Data van 801 patiënten met een auto-immuun blaarziekte toonde een PCP incidentie van 0,1%. Voorgaande studies bepaalden dat de drempel prevalentie waarbij PCP profylaxe gerechtvaardigd is, op 3,5% ligt. Daarom concludeerden we dat routine PCP profylaxe niet in elke patiënt met een auto-immuun blaarziekte geïndiceerd is.

Toekomstige studies naar individuele patiëntkarakteristieken, en de mate van immunosuppressie bij patiënten die een PCP ontwikkelden kunnen mogelijk meer handvatten bieden om te beslissen wanneer PCP profylaxe wel geïndiceerd is.

In hoofdstuk 11 (discussie en toekomstperspectieven) bediscussieren we enkele potentiële nieuwe therapieën voor pemfigoid die momenteel worden onderzocht. Deze therapieën betreffen onder andere anti-complement en anti-IgE medicatie, medicatie gericht tegen eosinofiele granulocyten (anti-IL-5 en anti-eotaxin-1), en phosphodiesterase 4 remmers.

## LITERATUUR

1. Lamberts A\*, Meijer JM\*, Pas HH, Jonkman MF. Significant higher prevalence of circulating bullous pemphigoid (BP)-specific IgG autoantibodies in elderly patients with a non-bullous skin disorder, *Br J Dermatol.* 2015 Nov;173(5):1274-6. Epub 27. \*shared first authorship
2. Lamberts A, Meijer JM, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2018 May;78(5):989-995.e2.
3. Lamberts A, Meijer JM, Pas HH, Diercks GFH, Horváth B, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: insights in clinical and diagnostic findings, treatment responses and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Aug;81(2):355-363. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.029.
4. Lamberts A, Meijer JM, Pas HH, Diercks GFH, Horváth B. Response to letter to the editor: "pruritus with pemphigoid autoantibodies is the tip of an iceberg". *J Am Acad Dermatol.* 2019 Nov;81(5):e151. Doi:10.1016/j.jaad.2019.07.078.
5. Lamberts A\*, Meijer JM\*, Luijendijk HJ, Diercks GFH, Pas HH, Zuidema SU, Jonkman MF. Prevalence of pemphigoid as a potentially unrecognized cause of pruritus in nursing home residents. *JAMA Dermatol.* 2019 Nov 6. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3308. \*shared first authorship
6. Lamberts A, Kotnik N, Diercks GFH, Meijer JM, Di Zenzo G, Pas HH, Jonkman MF, Gibbs BF, Raap U, Horváth B. IgE autoantibodies in serum and skin of nonbullous and bullous pemphigoid patients *JEADV.* 2020 Oct 15. Doi: 10.1111/jdv.16996. Online ahead of print.
7. Lamberts A, Yale M, Grando SA, Horváth B, Zillikens D, Jonkman MF. Unmet needs in pemphigoid diseases: an international survey amongst patients, clinicians and researchers. *Acta Derm Venereol.* 2019 Feb 1;99(2):224-225. doi: 10.2340/00015555-3052.
8. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horváth B. Effectiveness and safety of rituximab in recalcitrant pemphigoid diseases. *Front Immunol.* 2018 Feb 19; 9:248. doi: 10.3389/fimmu.2018.00248.
9. Amber KT, Lamberts A, Solimani F et al. Determining the incidence of pneumocystis pneumonia in patients with autoimmune blistering diseases not receiving routine prophylaxis. *JAMA Dermatol.* 2017 Nov 1;153(11):1137-1141. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.2808.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Aniek Lamberts

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