



Het ontbrekend puzzelstukje

J. Papeleu, C. Verhulst, S. Lanssens, E. Coussens, K. Vossaert

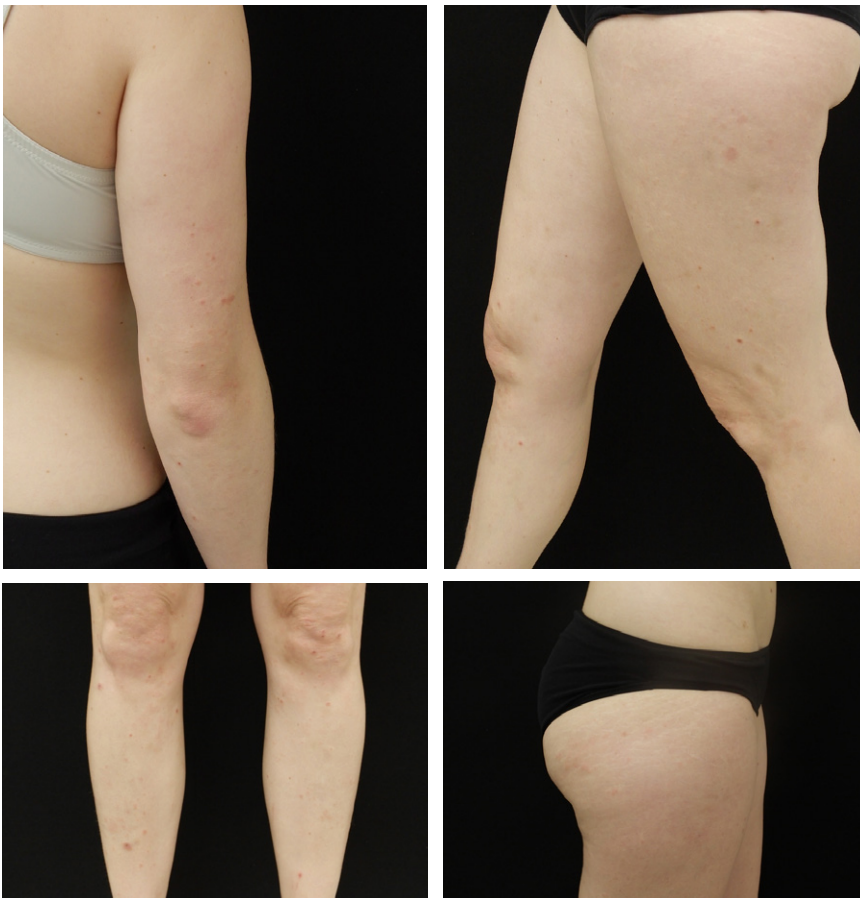
CASUS

Een 30-jarige dame werd verwezen naar de raadpleging dermatologie omwille van een jeukende huidruptie ter hoogte van de armen en benen. Deze klachten waren in de laatste 2 maanden ontstaan, ongeveer 4 maanden na de bevalling van haar tweede kind. Naast een atopische constitutie had de patiënte geen belangrijke medische voorgeschiedenis. Een behandeling met lokale corticoiden gaf weinig tot geen verbetering van de klachten. Klinisch onderzoek toonde papuleuze en urticariële letsels verspreid over de romp en ledematen met vooral een symmetrische betrokkenheid van de ellebogen en knieën. De letsels waren niet vluchtig. Tussenliggend waren ook talrijke excoriaties zichtbaar (zie figuur 1). Er werden geen blaren of kenmerken van scabiës weerhouden.

Aanvullend onderzoek met een huidbiopsie en bloedonderzoek werd verricht. Histologisch onderzoek toonde een

oppervlakkig perivasculair, alsook gemengd eosinofiel en lymfocytair ontstekingsinfiltraat met beperkte spongiose. Op direct immunofluorescentie (DIF) onderzoek werd geen specifieke depositie van immunoglobulines weerhouden. Screening naar huidantistoffen met indirecte immunofluorescentie (IIF) was positief en enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) onderzoek bevestigde de aanwezigheid van anti-BP230 antilichamen 70 U/mL (ref. 0 – 8 U/mL). Naast een eosinofilie van 520/ μ L (ref. 20 – 300/ μ L) waren er verder biochemisch geen afwijkingen. Op basis van deze gegevens werd de tentatieve diagnose van niet-bulleus pemphigoid gesteld.

Tijdens de eerste raadpleging werd bij de patiënte ook een zwelling aan de linkerzijde van de hals opgemerkt. Hiervoor werd ze enkele weken voorheen door de huisarts verwezen voor een echografie met fijne naaldaspiratie (FNAC), die inconclusief bleek. Omwille van het persisterend karakter van



Figuur 1. Papuleuze en urticariële letsels als manifestatie van niet-bulleus pemphigoid (nBP) bij een 30-jarige patiënte

de zwelling werd toch besloten om dit verder uit te werken met excisie van de volledige supraclaviculaire klier. Hierop werd de diagnose van een Hodgkin lymfoom gesteld. Staging met PET-CT scan toonde de aanwezigheid van uitgebreide, supradiafragmatische lymfadenopathieën. Via hematologie werd gestart met een intensief chemotherapieschema. Na een behandeling van vier maanden werd een complete ziekteremissie gezien. Ook de jeuk en huidletsels verdwenen volledig over het verloop van deze behandeling.

Gezien het parallel verloop van beide ziektebeelden, werd het onderliggend Hodgkin lymfoom beschouwd als ontbrekend puzzelstukje in de nieuwe diagnose van niet-bulleus pemfigoïd bij deze 30-jarige patiënte.

DISCUSSIE

Bulleus pemfigoïd (BP) is een auto-immune blaarziekte die gepaard gaat met gespannen blaren en jeuk, en vooral gezien wordt in de oudere populatie. Bij ongeveer 1 op 5 van de patiënten ontbreken de klassieke blaren en presenteert de patiënt zich met hevige jeuk en een spectrum aan huidletsels die kunnen passen bij andere jeukende dermatosen. Deze entiteit wordt beschreven als pre- of niet-bulleus pemfigoïd (nBP). Urticariële plaques, papels en nodules worden als meest frequente manifestaties gerapporteerd. Bij ongeveer 20% van de patiënten ontwikkelen er zich in het ziekteverloop alsnog blaren. [1,2]

Histologisch wordt BP gekenmerkt door een eosinofiele spongieuse met supepidermale splijting. Echter toont histologisch onderzoek bij nBP vaak specifieke bevindingen of bevindingen passend bij een toxisch-medicamenteuze reactie, eczeem of urticaria. Omwille van het klinisch en histologisch overlap met andere dermatosen wordt de diagnose vaak laattijdig gesteld. [1,2] Direct en indirect immunofluorescentie onderzoek spelen een belangrijke rol in de diagnostiek van auto-immune blaarziekten. Bij BP wordt op DIF onderzoek meestal een lineaire depositie van IgG en/of C3 langs de basale membraan gezien. Bij 40% van de patiënten met nBP ontbreken echter deze bevindingen. [1] Zowel het IIF onderzoek als het bepalen van auto-antilichamen met ELISA tegen BP180 en BP230 zijn vooral in deze gevallen een waardevolle aanvulling. Bij nBP wordt er namelijk een dominante reactiviteit voor anti-BP230 gezien. [1,2]. Opmerkelijk is dat deze anti-BP230 reactiviteit correleert met een negatief DIF-resultaat en deze associatie nog sterker is wanneer er geen auto-antilichamen voor BP180 aanwezig zijn. [1] In de betreffende casus is het ook de combinatie van een positief IIF onderzoek en ELISA met louter anti-BP230 reactiviteit die geleid heeft tot de diagnose van nBP.

Omwille van het parallel klinisch verloop van enerzijds het niet-bulleus pemfigoïd en anderzijds Hodgkin lymfoom, wordt in deze casus een paraneoplastische link tussen beide ziektebeelden vermoed. Een extra argument voor deze link ligt in het volledig verdwijnen van de huidsymptomen na de behandeling en complete remissie van het Hodgkin lymfoom. Hoewel er in de literatuur nog enige controversie blijft bestaan rond de associatie tussen BP en maligniteiten, zijn reeds verschillende hypothesen rond de pathofysiologie beschreven. [3]

Als eerste wordt een kruisreactie tussen antilichamen tegen tumorspecifieke antigenen en antigenen op de basale membraan (o.a. collageen XVII/BP180 of BP230) gesuggereerd. [4] Een tweede hypothese omvat de rol van veranderingen in de tumor micro-omgeving van lymfomen. Bij Hodgkin lymfomen wordt namelijk een onevenwicht in T-helper cellen met een shift richting de Th2-pathway waargenomen. Hyperactivatie van de Th2-respons induceert een opregulatie en productie van auto-antilichamen, alsook rekrutering van eosinofielen en vrijstelling van pro-inflammatoire cytokines (IL-4 en IL-17). De micro-omgeving van lymfomen is bovendien rijk aan Th17 cellen. Zowel de Th2- als Th17 pathway vervullen een belangrijke functie in de pathogenese van BP. Tot slot is er ook sprake van een downregulatie van T-regulatorische (Treg) cellen. Deze cellen staan in voor het behoud van de balans tussen een enerzijds normale immuunrespons en anderzijds auto-immuunrespons. Wanneer deze balans en immuuntolerantie verstoord raken, wordt de perifere inflammatie en vrijstelling van auto-antilichamen gestimuleerd [5]. Bovenstaande mechanismen dragen vermoedelijk op een synergistische manier bij aan de complexe link tussen BP en hematologische maligniteiten.

Voor zover we weten is deze casus één van de weinige rapporteringen van niet-bulleus pemfigoïd bij een jonge patiënt met onderliggend Hodgkin lymfoom. Als boodschap willen we meegeven om bij onverklaarde jeuk en specifieke huidletsels te denken aan de mogelijkheid van een maligniteit en niet-bulleuze variant van pemfigoïd als uiting ervan. Deze casus is dan ook een illustratie van de belangrijke rol die we als dermatoloog kunnen spelen in het aanreiken van puzzelstukken in de diagnostiek van een complex internistische pathologie.

LITERATUUR

1. 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 1;81(2):355–63.
2. Montagnon CM, Tolkachjov SN, Murrell DF, Camilleri MJ, Lehman JS. Subepithelial autoimmune blistering dermatoses: Clinical features and diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jul 1;85(1):1–14.
3. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, Leshem YA, Taha O, Gdalevich M, et al. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct 1;77(4):691–9.
4. Yang Y, Zhao W, Yang N, Cui S, Jin H, Li L. Associations between bullous pemphigoid and hematological diseases: Literature review on mechanistic connections and possible treatments. *Front Immunol.* 2023 Mar 8;14.
5. Maglie R, Genovese G, Solimani F, Guglielmo A, Pileri A, Portelli F, et al. Immune-mediated dermatoses in patients with haematological malignancies: A comprehensive review. *Am J Clin Dermatol* 2020 216. 2020 Aug 19;21(6):833–54.

CORRESPONDENTIEADRES

Jorien Papeleu

E-mail: jorien.papeleu@ugent.be