



Mucosale afwijkingen bij blaarvormende auto-immuunziekten

J.M. Meijer¹, A. Vissink²

Afwijkingen van de slijmvliezen komen vaak voor bij blaarvormende auto-immuunziekten, vooral bij pemphigus vulgaris en slijmvliespemfigoïd. De blaarvorming, erosies, ulceraties en het erytheem kunnen overal op de orale mucosa voorkomen, maar ook de andere slijmvliezen kunnen zijn aangetast. Pijn en verminderde voedselinname komen vaak voor. Vergeleken met blaren op de huid kunnen de bulleuze, vaak erosieve, afwijkingen van de orale mucosa klinisch moeilijker zijn te differentiëren. In dit artikel worden handvatten gegeven voor de herkenning van mucosale afwijkingen bij blaarvormende ziekten, de diagnostiek en therapie.

INLEIDING

Blaarvormende auto-immuunziekten (in Engels: *autoimmune bullous diseases*, afgekort AIBD) zijn relatief zeldzame mucocutane aandoeningen met een significante morbiditeit van blaarvormende of erosieve afwijkingen, potentiële verlittekening en pijnklachten. De mucosa, inclusief de slijmvliezen van de mond, zijn frequent aangedaan, in het bijzonder bij pemphigus vulgaris en slijmvliespemfigoïd. Blaarvormende auto-immuunziekten moeten onder andere onderscheiden worden van geneesmiddelenreacties, orale (erosieve) lichen planus, systeemziekten, inflammatoire darmziekten, chronische graft-versus-hostziekte, infectieuze oorzaken, de ziekte van Behçet en recidiverende aften (stomatitis aphthosa). [1] Voor het stellen van de diagnose van een blaarvormende auto-immuunziekte is histopathologisch onderzoek naar het slijtingsniveau van een biopt van de aangedane orale mucosa nodig. Aanvullend is direct immunofluorescentieonderzoek nodig voor het aantonen van specifieke autoantistoffen in de huid en/of mucosa en in bloed door middel van serologische testen.

Blaarvormende auto-immuunziekten omvatten een groep van auto-immuunziekten met autoantistoffen tegen structurele eiwitten van de desmosomen en hemidesmosomen in de huid

en mucosa, die leiden tot intra-epitheliale of subepitheliale slijting. Op basis van dit slijtingsniveau kunnen 2 hoofdgroepen worden onderscheiden: pemphigus met intra-epitheliale slijting, en pemfigoïd met subepitheliale slijting (zie kader). [1] Van zowel pemphigus als pemfigoïd zijn verschillende subtypen te onderscheiden op basis van klinische kenmerken en het aangedane antigeen. Bij beide hoofdgroepen is bij enkele subtypen voornamelijk de huid aangedaan (onder andere bulleus pemfigoïd, pemphigus foliaceus) en bij andere subtypen zijn vooral de slijmvliezen betrokken (slijmvliespemfigoïd, pemphigus vulgaris).

PEMFIGOÏD

Bij slijmvliespemfigoïd (*mucous membrane pemphigoid*) zijn IgG- en/of IgA-antistoffen voornamelijk gericht tegen het hemidesmosomale eiwit BP180. Mogelijk zijn ook antistoffen tegen andere eiwitten in het hemidesmosoom (verbinding cel-lamina basalis) aanwezig. De gemiddelde leeftijd van ontstaan van slijmvliespemfigoïd is rond de 60 jaar. [2,3] De ernst van slijmvliespemfigoïd is zeer divers: van een desquamatieve gingivitis met pijnklachten tot een verlittekenende ziekte met luchtwegobstructie of blindheid. De orale mucosa is het meest aangedaan (85%), gevolgd door oculaire (65%), nasale (20-40%), en anogenitale (20%) mucosa. [2] Ook andere mucosale oppervlakken kunnen betrokken zijn, de larynx, farynx en oesofagus. De prognose en management van vormen van (slijmvlies)pemfigoïd zijn afhankelijk van de ernst en uitgebreidheid van de ziekte.

Afwijkingen van de verschillende mucosale oppervlakken kunnen zich gedurende het ziektebeloop ontwikkelen, daarom is een multidisciplinaire behandeling en follow-up nodig. [3,4] Ook de huid kan zijn aangedaan zijn bij slijmvliespemfigoïd (bij 20-30%), maar dit komt minder voor. Het meest voorkomend is geïsoleerd oraal slijmvliespemfigoïd, met desquamatieve gingivitis (afb. 1a), mogelijk sereuze of hemorragi-

PEMPHIGUS VERSUS PEMFIGOÏD

De termen pemphigus en pemfigoïd lijken veel op elkaar en worden regelmatig verwisseld. Pemfigoïd betekent ook daadwerkelijk 'lijkend op pemphigus'. De ziektebeelden van pemfigoïd zijn afgesplitst in 1953 toen duidelijk werd op basis van histologie dat hierbij sprake was van een subepitheliale slijting in tegenstelling tot acantholyse met intra-epitheliale slijting bij pemphigus. De Nederlandse naamgeving 'parapemphigus' is obsoleet.

¹ Dermatoloog, UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten

² Mka-chirurg, Universitair Medisch Centrum Groningen/ Rijksuniversiteit Groningen



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

sche bullae, erosies of ulcera op de lippen, de buccale mucosa, de tong en/of het palatum (afb. 1b). Bij de meeste vormen van slijmvliespemfigoïd treedt meestal geen verlittekening op, in tegenstelling tot een zeldzamere variant, het antilaminine-332-slijmvliespemfigoïd. Het ziektebeloop van antilaminine-332-slijmvliespemfigoïd is vaak agressiever met betrokkenheid van de ogen (afb. 1c), larynx of farynx en met een verhoogd relatief risico op maligniteit. [2] Bij andere varianten van pemfigoïd, zoals bulleus pemfigoïd, lineaire IgA-ziekte en epidermolysis bullosa acquisita, is de mucosa meestal milder betrokken en wordt vaker huidbetrokkenheid gezien. Lineaire IgA-ziekte, zoals de naam doet vermoeden, wordt gekenmerkt door lineaire IgA-deposities langs de basaalmembraanzone. De ziekte komt voor bij jonge kinderen (onder 5-10 jaar) en bij ouderen (na 60 jaar). Bij circa 80% van de patiënten komen mucosale afwijkingen voor. Dit betreft vooral pijnlijke orale erosies en ulceraties, erosieve cheilitis en desquamatieve gingivitis.

PEMPHIGUS

Pemphigus is een groep van zeldzame mucocutane blaarvormende auto-immuunziekten met splijten van het epitheel op een meer oppervlakkig niveau boven de basaalmembraan (intra-epitheliale splijting) en de aanwezigheid van autoantistoffen tegen desmosomale eiwitten. Desmosomale eiwitten zijn betrokken bij de cel-celverbinding. Van de klinische varianten presenteert pemphigus vulgaris zich met voornamelijk mucosale afwijkingen en daarnaast mogelijk blaren en erosies op de huid. Pemphigus wordt veroorzaakt door autoreactieve B-cellen die autoantistoffen produceren gericht

tegen de desmosomale eiwitten desmogleïne 3 (DSG3) en in mindere mate tegen desmogleïne 1 (DSG1). In tegenstelling tot pemphigus vulgaris, is bij pemphigus foliaceus alleen de huid betrokken en zijn de autoantistoffen alleen gericht tegen het DSG1-eiwit. De expressie van DSG3 en DSG1 in huid en mucosa is verschillend. [5]

Bij de meerderheid van de patiënten met pemphigus vulgaris (50-80%) is de eerste uiting van de aandoening in de mond, met of zonder huidafwijkingen. De orale mucosa is vaker erosief dan dat intacte blaren worden waargenomen door de oppervlakkige splijting (afb. 2a). Deze blaren kunnen genezen zonder verlittekening. Een opvallend kenmerk is dat bij strijken over ogenschijnlijk gezond slijmvlies, het slijmvlies loslaat (Tekenen van Nikolsky). [1] De meest voorkomende orale localisaties van pemphigus vulgaris zijn het palatum, de buccale mucosa en de tong. Desquamatieve gingivitis is minder vaak aanwezig (afb. 2b), in tegenstelling tot bij slijmvliespemfigoïd. Ook andere mucosale oppervlakken kunnen aangedaan zijn, waaronder nasale en faryngeale mucosa en minder vaak de genitale, oculaire en laryngeale mucosa en de oesofagus. Huidafwijkingen kunnen zich ook later in het ziekteproces nog ontwikkelen. Typisch voor pemphigus vulgaris zijn slappe blaren die gemakkelijk ruptureren tot erosies met crustae. Een zeer zeldzame variant is paraneoplastische pemphigus, met vaak uitgebreide pijnlijke erosieve stomatitis (afb. 2c) en geassocieerde (hematologische) maligniteit of de ziekte van Castleman. [1] De ziekte van Castleman is een zeldzame lymfoproliferatieve aandoening van de lymfeklieren en weefsels van het lymfestelsel.



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

DIAGNOSTIEK BLAARVORMENDE AUTO-IMMUUNZIEKTEN

Bij blaarvorming of erosies kan een biopt voor histopathologie van de rand van de blaar een indicatie geven van het slijtingsniveau, maar dit is niet voldoende voor het stellen van de diagnose van een blaarvormende auto-immuunziekte. Het biopt kan ook andere aandoeningen in de differentiële diagnose uitsluiten. [4,6] In het geval van slijmvliespemfigoïd is een subepitheliale slijting zichtbaar met mogelijk een eosinofiel en/of neutrofiel infiltraat. Bij pemphigus vulgaris is sprake van acantholyse met suprabasale slijting. Een biopt centraal uit een blaardak of erosie laat vaak een niet-specifieke ulceratie zien.

De hoeksteen van diagnostiek van blaarvormende auto-immuunziekten is echter de directe immunofluorescentie op een perilesionaal biopt van aangedane mucosa en/of huid. In dit biopt kunnen de immunodeposities van de auto-immunreactie in het weefsel worden gevisualiseerd. Verschillende patronen zijn herkenbaar voor pemphigus en pemfigoïd. Bij pemphigus laat binding van IgG en/of complement C3 aan het epitheliale celoppervlak een fijn of granulair 'kippen-gaas'-patroon zien rondom de epitheliale cellen of keratinocyten (afb. 3a). Bij pemfigoïd is sprake van een lineaire depositie van IgG, met mogelijk IgA en/of complement C3 langs de basaalembraanzone (afb. 3b). [1]

Voor slijmvliespemfigoïd wordt het tegelijkertijd afnemen van een huidbiopt geadviseerd, omdat in het mucosabiopt vaak sprake is van een zwakke aankleuring door lage circulerende autoantistoffen en daarmee vaak negatieve immunoserologische diagnostiek. Ook als de patiënt géén huidafwijkingen heeft, kan IgG in het huidbiopt worden aangetoond passend bij pemfigoïd. Als bij een negatief biopt een hoge klinische verdenking op slijmvliespemfigoïd blijft bestaan, kan het herhalen en biopteren van andere mucosale lokalisaties uiteindelijk wel leiden tot de diagnose van slijmvliespemfigoïd. [6] Immunoserologische testen omvatten onder andere indirecte immunofluorescentie, ELISA en immunoblot. Vooral voor pemphigus is een *enzyme-linked immunosorbent assay*

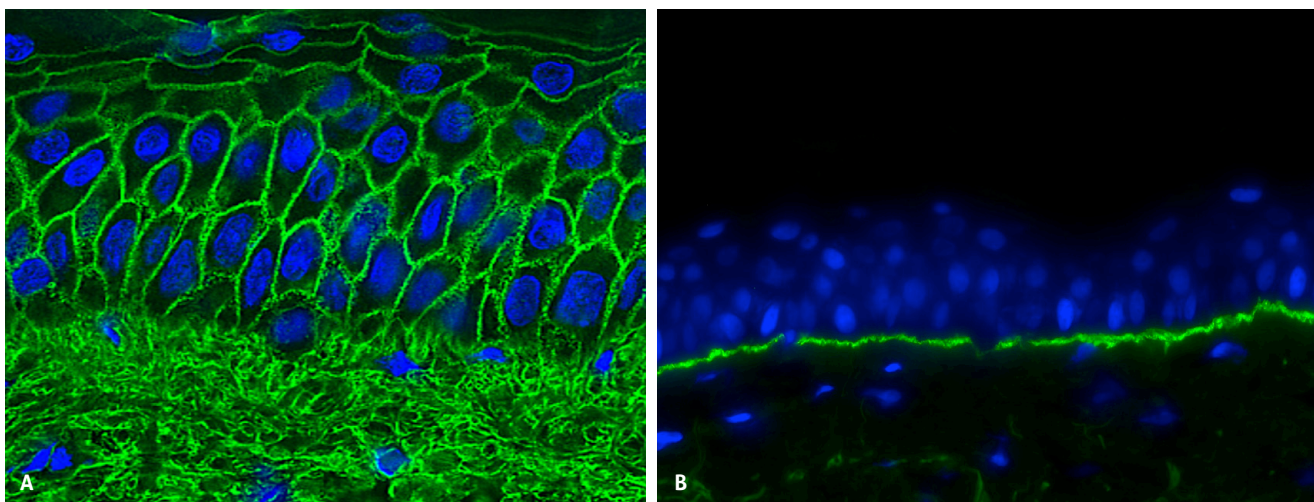
(ELISA) voor anti-DSG1- en anti-DSG3-antistoffen zeer sensitief (90%), terwijl ELISA duidelijk minder sensitief is voor slijmvliespemfigoïd (anti-BP180). Voor slijmvliespemfigoïd zijn voornamelijk indirecte immunofluorescentie op zoutgespleten humaan huidsubstraat en immunoblot diagnostische methoden om de ziekte aan te tonen, waarbij het mogelijk is subtypen te differentiëren.

Enkele zeldzame blaarvormende auto-immuunziekten, zoals paraneoplastische pemphigus en antilaminine-332-slijmvliespemfigoïd, kunnen alleen met specifieke serologische testen aangetoond of uitgesloten worden in specialistische laboratoria, bijvoorbeeld in Nederland het laboratorium Immunodermatologie van het Expertisecentrum voor Blaarziekten in het UMCG. [7]

ADVIEZEN VOOR MONDVERZORGING

Een goede mondverzorging is belangrijk, maar juist bij de kwetsbare orale mucosa door een blaarvormende auto-immuunziekte is de reiniging van het gebit en de mond-keelholte ernstig bemoeilijkt. Vaak lukt het onvoldoende om de mondhygiëne op peil te houden vanwege pijn. Bovendien neemt de natuurlijke reiniging van de mond af en is de voeding door de patiënt aangepast naar zachte vloeibare voedingsmiddelen die veel suikers kunnen bevatten. Het doel van een goede mondzorg bij blaarvormende ziekten is deze vicieuze cirkel te doorbreken. Bij onvoldoende reiniging wordt een alcoholvrije mondspoeling (chloorhexidine) aangeraden. Daarnaast is het raadzaam zachte, kleine tandenborstels te gebruiken en te reinigen in de richting vanaf de overgang van gingiva naar het gebitselement.

Tandheelkundige implantaten kunnen bij patiënten met pemphigus vulgaris of pemfigoïd met goed succes worden toegepast. De kans op verlies van het implantaat of peri-implantitis is niet verhoogd. [8] Een gebitsprothese wordt, vooral in de onderkaak, vaak minder goed verdragen, daarom kan beter een implantaatgedragen overkappingsprothese worden vervaardigd. Een behandeling bij een Centrum voor Bijzondere Tandheelkunde, verbonden aan de universitaire



Afb. 3. Directe immunofluorescentie bij pemfigoïd en pemphigus: 'kippen-gaas'-patroon aankleuring van IgG (groen) rondom de cellen van het epitheel bij pemphigus vulgaris (a); celkernen in blauw. Lineaire aankleuring van IgG (groen) langs de basaalembraanzone in een biopt bij pemfigoïd (b).

centra of grotere ziekenhuizen, kan hierbij een goede keuze zijn vanwege de kwetsbaarheid van de orale mucosa bij het plaatsen van de implantaten en het vervaardigen van de gebitsprothese.

Er zijn geen wetenschappelijk bewijzen dat bepaalde voedingsmiddelen geassocieerd zijn met pemphigus of pemfigoïd. Bij pijnklachten in de mond wordt geadviseerd geen zure of scherpe spijzen, zoals citrusvruchten, tomaat of scherpe specerijen te gebruiken. Zo nodig kan een pijnstillende gel vóór het eten worden aangebracht, bijvoorbeeld een lidocainegel. Hiermee moet men wel voorzichtig zijn, de slijmvliezen kunnen dan ongemerkt beschadigd worden, bijvoorbeeld door een hard korstje.

Niet alleen de blaarvormende auto-immuunziekten zelf kunnen mondafwijkingen geven, ook de frequent voorgeschreven immunosuppressiva kunnen afwijkingen geven. Bij gebruik van prednison kan een schimmelinfectie in de mond ontstaan of een branderig gevoel in de mond. Deze infecties zijn goed te behandelen met antischimmelpreparaten, bij een gebitsprothese moet deze worden meebehandeld. Bij gebruik van methotrexaat kan een stomatitis of mucositis ontstaan.

BEHANDELING EN PROGNOSE

Blaarvormende auto-immuunziekten zijn over het algemeen chronische, recidiverende ziekten met een mild tot zeer ernstig karakter die een forse impact op kwaliteit van leven kunnen hebben. Langdurige lokale of systemische immunosuppressieve therapie is vaak nodig. Een uitzondering is door medicatie uitgelokte pemphigus of pemfigoïd, in het bijzonder lineaire IgA-ziekte, waarbij het wegnemen van het uitlokkende middel de belangrijkste stap is.

Voor de lokale behandeling van mucosale afwijkingen bij blaarvormende auto-immuunziekten zijn verschillende middelen beschikbaar in de vorm van een zalf, gel of mondspoeling, vaak met corticosteroiden. Toepassing van een gel (de meeste zalven worden als minder prettig ervaren) is geschikt als de afwijkingen alleen plaatselijk aanwezig zijn. Een triamcinolon gel kan dan geschikt zijn. Zo nodig, als de afwijkingen zich vooral op de gingiva bevinden, kan de gel worden geapplied met een gebitsbeschermer met iets langere randen. Als triamcinolon onvoldoende effect sorteert, kan een sterkere corticosteroid worden overwogen, bijvoorbeeld clobetasol. Een mondspoeling met bijvoorbeeld triamcinolon of clobetasol is geschikter als de afwijkingen verspreid in de mond voorkomen. Gebruik bij voorkeur spoelingen waaraan geen alcohol is toegevoegd vanwege pijn bij blaren of erosies in de mond. De commerciële preparaten bevatten overwegend alcohol. Dan kan een corticosteroidoplossing (clobetasol) in neutrale olie (mygliol), bereid door een apotheek, worden overwogen. Dit moet goed worden afgestemd met de apotheek opdat zij de olie niet vervangen door een middel dat alcohol bevat. Een tacrolimusgel of -mondspoeling in mygliol kan als alternatief overwogen worden. Bij onvoldoende effect van deze lokale therapieën is systemische behandeling aangewezen. [4,5]

De behandeling van slijmvliespemfigoïd kan uitdagend zijn, variërend van behandeling van milde klachten met topicale corticosteroiden tot behandeling van ernstige klachten met orale corticosteroiden met adjuvante immunosuppressiva.

Vanwege de mogelijke complicaties bij slijmvliespemfigoïd, zoals blindheid, stenose of slikklachten, is een adequate diagnostiek en vroegtijdige behandeling noodzakelijk met een multidisciplinaire benadering. [4] Orale corticosteroiden vormen sinds jaren de hoeksteen van de systemische behandeling van blaarvormende auto-immuunziekten, maar hebben naast effectiviteit ook neveneffecten. Vaak zijn hoge doseringen prednison nodig voor pemfigoïd (0,5-0,75 mg/kg/dag) en pemphigus (0,5-1,0 mg/kg/dag) in een langdurig afbouwschema. Als alternatief kunnen adjuvante immunosuppressiva worden ingezet om het gebruik van corticosteroiden te verminderen, bijvoorbeeld dapson, methotrexaat, mycophenolaat mofetil, azathioprine of humane immunoglobulinen. [4,5] Voor pemphigus is in afgelopen jaren de toevoeging van anti-CD20 monoklonaal antilichaam (Rituximab™) een waardevolle behandeling gebleken, met remissie bij 90% van de patiënten en een snellere afbouw van corticosteroiden. Deze behandeling wordt tegenwoordig als eerste keus geadviseerd in de recente richtlijn (2020) voor behandeling van pemphigus. [5,9]

CONCLUSIE

Mucosale afwijkingen kunnen een eerste uiting zijn van een blaarvormende auto-immuunziekte zoals pemphigus vulgaris of slijmvliespemfigoïd. Door het spectrum van mucosale afwijkingen bij deze ziekten is een uitgebreide differentiële diagnose van onder meer geneesmiddelenreacties, orale (erosieve) lichen planus, systeemziekten, inflammatoire darmziekten, chronische graft-versus-hostziekte, infectieuze oorzaken, de ziekte van Behçet en recidiverende aften (stomatitis aphthosa) nodig. Bij een verdenking op een blaarvormende auto-immuunziekte is een vroegtijdige herkenning en adequate diagnostiek van belang, onder meer om complicaties bij slijmvliespemfigoïd te kunnen voorkomen, vroegtijdig immunosuppressieve therapie te starten en de patiënt te informeren over de juiste adviezen en prognose.

LEERPUNTEN

- Kennis hebben van hoe een blaarvormende afwijking op het mondslijmvlies te herkennen en te diagnosticeren.
- Weten wat de gevolgen zijn van blaarvormende afwijkingen van het mondslijmvlies voor de patiënt.
- Weten hoe een blaarvormende auto-immuunziekte van het mondslijmvlies te behandelen en weten wanneer het raadzaam is een patiënt met een dergelijke aandoening te verwijzen voor diagnostiek en behandeling.

TREFWOORDEN

Mucosa - blaarvormende ziekte - auto-immuunziekte - pemfigoïd - pemphigus

MEER INFORMATIE

Netwerk Blaarziekten (patiëntennetwerk):

www.netwerkblaarziekten.nl

Laboratorium Immunodermatologie UMCG (info en diagnostiek): www.immunoderma.org

LITERATUUR

1. Rashid H, Lamberts A, Diercks GFH, Pas HH, Meijer JM, Bolling MC, et al. Oral lesions in autoimmune bullous diseases: an overview of clinical characteristics and diagnostic algorithm. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20: 847–61. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00461-7>
2. Rashid H, Meijer JM, Bolling MC, Diercks GFH, Pas HH, Horváth B. Insights into clinical and diagnostic findings as well as treatment responses in patients with mucous membrane pemphigoid: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87: 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.11.061>
3. Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti S, Barry RJ, Caproni M, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 1750–1764. <https://doi.org/10.1111/jdv.17397>
4. Schmidt E, Rashid H, Marzano A v., Lamberts A, di Zenzo G, Diercks GFH, et al. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 1926–1948. <https://doi.org/10.1111/jdv.17395>
5. Joly P, Horvath B, Patsatsi, Uzun S, Bech R, Beissert S, 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; 34: 1900–1913.
6. Rashid H, Meijer JM, Diercks GFH, Sieben NE, Bolling MC, Pas HH, et al. Assessment of diagnostic strategy for mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 780–787. <https://doi.org/10.1001/jama-dermatol.2021.1036>
7. Giurdanella F, Nijenhuis AM, Diercks GFH, Jonkman MF, Pas HH. Keratinocyte footprint assay discriminates antilaminin-332 pemphigoid from all other forms of pemphigoid diseases. *Br J Dermatology* 2020; 182: 373–381. <https://doi.org/10.1111/bjd.18129>
8. Vissink A, Spijkervet FKL, Raghoobar GM. The medically compromised patient: Are dental implants a feasible option? *Oral Dis* 2018; 24: 253–260.
9. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, 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. *The Lancet* 2017; 389: 2031–2040.

VERANTWOORDING

Gedeelten van dit artikel zijn in aangepaste vorm gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie, maart 2021 SNNDV Thema “Mucosale Pathologie”.

Afbeeldingen 1 en 2 zijn eerder gepubliceerd in het NTvDV maart 2021 SNNDV Themanummer Orale Pathologie door dezelfde auteur.

CORRESPONDENTIEADRES

dr. Joost M. Meijer

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