



# Immuun checkpointremmer geïnduceerde IgA pemphigus

TV.M. Bruijn<sup>1</sup>, E.L. Plasmeijer<sup>2</sup>, Y.S. Elshot<sup>3</sup>

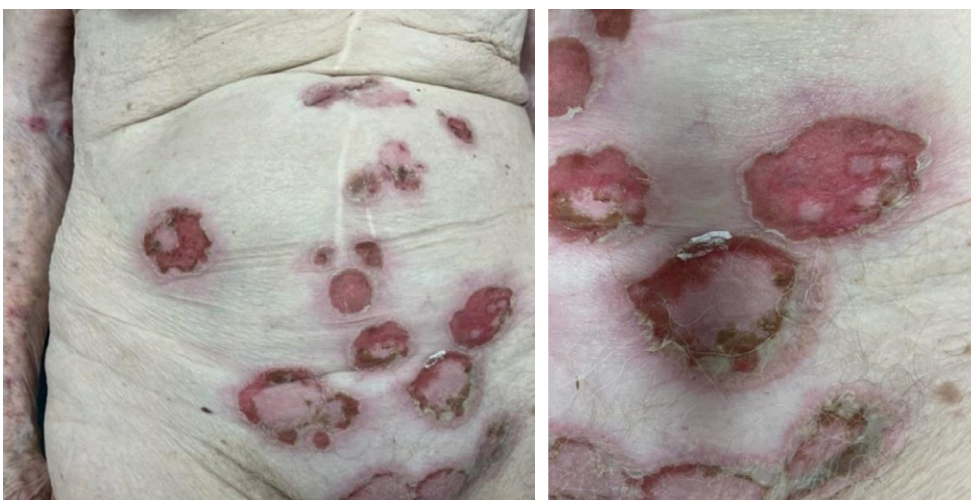
Wij presenteren een 81-jarige patiënte met stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom waarvoor behandeling met pembrolizumab (anti-PD-1). Twee weken na herstart van de behandeling presenteerde patiënte zich met op de romp en extremiteiten gelokaliseerde erosieve, pustuleuze, erythemateuze, annulaire plaques. Histopathologisch en immunofluorescentieonderzoek bevestigden de diagnose van IgA pemphigus. Hoewel de meeste cutane bijwerkingen van anti-PD-1-therapie mild en zelflimiterend zijn, vertonen bulleuze dermatosen vaak een ernstiger en moeilijker te behandelen beloop, waarbij de immunotherapie (tijdelijk) gestaakt moet worden. Vroegtijdige verwijzing naar een dermatoloog voor diagnostiek en behandeling is van belang om het effect op het al dan niet doorzetten van de oncologische behandeling te beperken.

## CASUS

Een 81-jarige vrouw, bekend met gemetastaseerd stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom werd doorverwezen naar de polikliniek dermatologie van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis met pijnlijke en slappe pustels en vesikels op de hoofdhuid en axilla. Anamnestic was er na een behandel-pauze van zes maanden recent herstart met pembrolizumab (anti-PD-1) monotherapie. Voorafgaand had zij reeds twee jaar lang een combinatietherapie van pembrolizumab (anti-PD-1) en pemetrexed (cytostaticum) ondergaan zonder cutane bijwerkingen. Twee weken na herintroductie van de pembrolizumab (anti-PD-1) ontwikkelde ze op de hoofdhuid en axillair bei-

derzijds meerdere pijnlijke en jeukende pustels. Na een negatieve banale kweek werd er gestart met minocycline 100mg idd per os. Wederom twee weken later meldde patiënte zich met koorts, verdere progressie van de huidafwijkingen en ernstige pruritus. Bij lichamelijk onderzoek werden slappe, deels confluerende bullae en annulair gerangschikte erythemateuze erosieve plaques, voornamelijk gelokaliseerd op de romp en de ledematen, zonder betrokkenheid van slijmvliezen.

Histopathologisch onderzoek toonde een beeld van subcor-neale en intra-epidermale blaarvorming t.g.v. acantholyse met tevens apoptotische keratinocyten, en een gemengd inflam-



Afbeelding 1 en 2. Het klinische beeld toonde op de romp en extremiteiten gelokaliseerde slappe deels confluerende bullae en annulair gerangschikte erythemateuze erosieve plaques.

<sup>1</sup> Anios Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek (AVL) ziekenhuis en promovendus Dermatologie, Amsterdam UMC

<sup>2</sup> Dermatoloog, Antoni van Leeuwenhoek (AVL) ziekenhuis en dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

<sup>3</sup> Dermatoloog, Antoni van Leeuwenhoek (AVL) ziekenhuis en dermatoloog, Amsterdam UMC

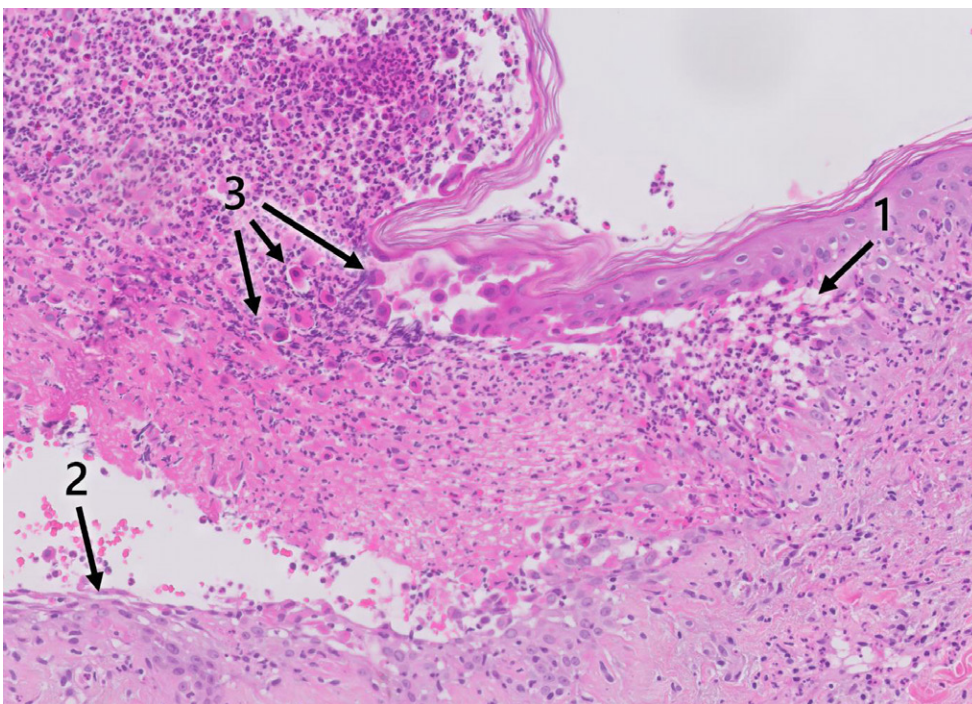
matoir celfiltraat in de onderliggende dermis bestaande uit neutrofielen en eosinofielen. Directe immunofluorescentie (DIF) van de perilesionale huid vertoonde granulaire afzettingen van IgA in de intercellulaire ruimte, met een 'kippen-gaas'-patroon, wat de diagnose van IgA pemfigus ondersteunde. De patiënt werd gestart met oraal prednisolon 40mg 1dd, met stabilisatie van het huidbeeld tot gevolg. Indirecte immunofluorescentie (IIF) was negatief, echter was dit uitgevoerd na de start van prednisolon. Vervolgens werd Dapson 100mg dagelijks gestart, met geplande afbouw van prednisolon over drie maanden. Na 4 weken was patiënte klachtenvrij. Gedurende deze periode werd een gedeeltelijke respons van het gemetastaseerde niet-kleincellig longcarcinoom waargenomen, wat leidde tot de herstart van pembrolizumab (anti-PD-1) na het afbouwen van prednisolon. Echter, binnen twee maanden bleek er sprake te zijn van ziekteprogressie en een verslechtering van de algemene toestand van de patiënt, resulterend in een palliatief zorgtraject.

## DISCUSSIE

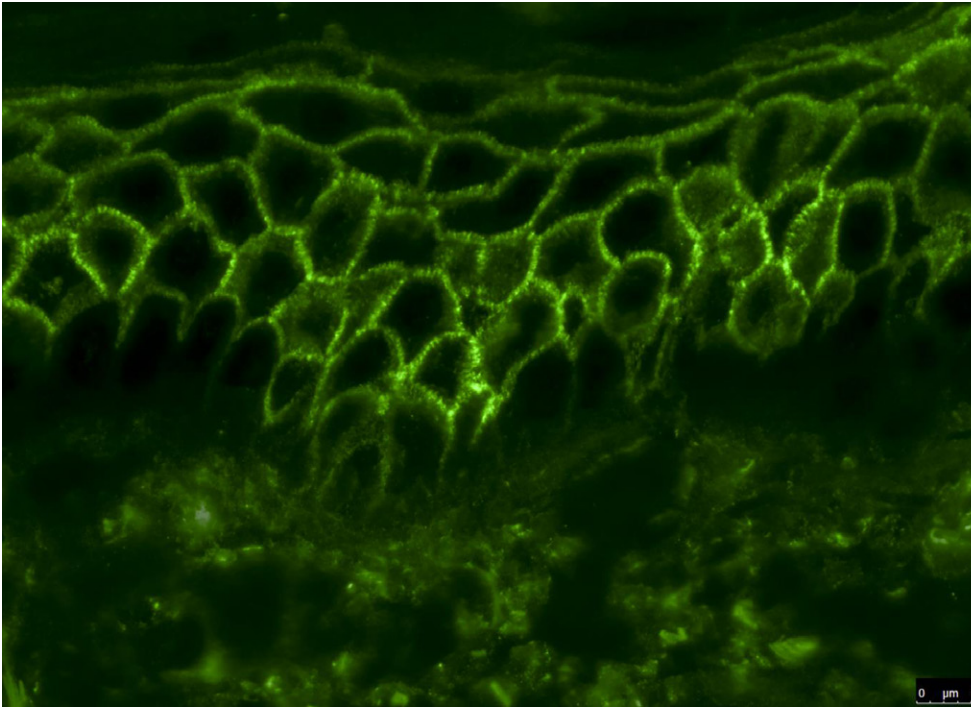
De introductie van immunotherapie in de vorm van monoklonale antilichamen tegen belangrijke immunologische 'checkpoints', zoals PD-1, PD-L1 en CTLA-4, heeft de prognose van patiënten met gemetastaseerde kanker aanzienlijk verbeterd. Echter gaat deze geactiveerde immunologische antitumorrespons ook gepaard met een uniek spectrum aan immuun-gerelateerde bijwerkingen. De huid wordt hierbij het vroegst en het vaakst getroffen, waarbij de meest voorkomende klinische presentaties betreffen pruritus, maculopapuleus exantheem of lichen planus-achtige erupties. Hoewel minder vaak voorkomend, worden immunobulleuze dermatosen steeds vaker

gemeld. Deze bulleuze erupties leiden vaak tot een hogere ziektelast voor de patiënt en mogelijk tot onderbreking van de therapie. Bulleus pemfigoïd is de meest voorkomende vorm, echter zijn andere vormen zoals lichen planus pemfigoïdes, slijmvlies pemfigoïd en lineaire IgA dermatose ook gerapporteerd. IgA pemfigus is een zeldzame auto-immuun bulleuze dermatose die wordt gekenmerkt door pijnlijke en jeukende pustuleuze of vesiculobulleuze huidrupties als gevolg van intra-epidermale of dermo-epidermale IgA-afzettingen. Het werd voor het eerst beschreven in 1982, maar kreeg in 1990 een aparte classificatie. De circulerende auto-antilichamen verminderen de desmosomale verbindingen tussen de keratinocyten en veroorzaken daarbij een inflammatoire reactie, wat resulteert in neutrofiele infiltratie en ophoping van de epidermis met daaropvolgende blaar- en pustulvorming. IgA pemfigus wordt doorgaans onderverdeeld in twee subtypen: subcorneale pustuleuze dermatose (gericht op desmosomale proteïne desmocollin-1) en intra-epidermale neutrofiele dermatose (gericht op desmogleïne-1 of -3). Klinische presentatie kan overlappen tussen de twee subtypen, maar omvat over het algemeen op de romp, ledematen en intertrigineuze gebieden gelokaliseerde slappe vesikels en pustels die openbarsten en confluëren tot annulaire of cirkelvormige erythemateuze crusteuzen plaques. Mucosale of palmoplantaire betrokkenheid wordt zelden waargenomen en gegeneraliseerde jeuk wordt in de meeste gevallen gemeld (>60%).

De klinische en histopathologische presentatie van IgA pemfigus kan lijken op andere auto-immuun bulleuze huid-aandoeningen. Directe en indirecte immunofluorescentie zijn de gouden standaard voor de diagnose van IgA pemfi-



Afbeelding 3. Histopathologisch onderzoek toonde subcorneale en intra-epidermale pustelvorming met suprabasale splijting (1), deels met beginnende re-epithelialisatie (2) en apoptotische keratinocyten. Hierbij een neutrofiele infiltratie in de dermis met eosinofielen (3). (HE, 100x).



Afbeelding 4. Directe immunofluorescentie (DIF) van perilesionale huid toonde korrelige afzettingen van IgA in de intercellulaire ruimte in een 'kippengaas'-patroon. (fluoresceïne-isothiocyanaat, ×400).

gus. Histologische kenmerken omvatten intra-epidermale blaarvorming, acantholyse en subcorneale pustelvorming. In tegenstelling tot andere bulleuze dermatosen is behandeling met alleen systemische corticosteroiden vaak niet voldoende. Dapsone, oorspronkelijk een antibioticum gebruikt bij de behandeling van lepra, is vaak het geneesmiddel van eerste keuze als primaire behandeling omdat het zowel antimicrobiële als neutrofiële anti-inflammatoire effecten heeft. Binnen de dermatologie zijn deze eigenschappen essentieel voor de behandeling van talrijke dermatologische aandoeningen, waaronder chronische inflammatoire ziekten, auto-immuun bulleuze erupties en neutrofiel- en/of eosinofiel-gemedieerde huidaandoeningen.

IgA pemfigus is geassocieerd met meerdere lymfoproliferatieve en auto-immuunziekten. Echter, geneesmiddelen geïnduceerde IgA pemfigus is zeer zeldzaam, met slechts enkele casus die deze zeldzame ziekte verbinden met thiolgeneesmiddelen of adalimumab. [1,2] In de oncologische setting is slechts één geval van imatinib-geïnduceerde subcorneale pustulaire dermatose gepubliceerd door Sinha et al. [3]

Concluderend, presenteren we een zeldzaam geval van pembrolizumab-geïnduceerde IgA pemfigus. Aangezien immunotherapie met checkpointremmers steeds breder wordt ingezet, moeten oncologische zorgverleners zich bewust zijn van het brede scala aan bulleuze huidbijwerkingen die voort kunnen komen uit deze behandeling. Vroegtijdige herkenning en multidisciplinaire behandeling is essentieel om stopzetting van de kankerbehandeling te voorkomen.

#### TREFWOORDEN

IgA pemfigus – immunotherapie - checkpoint remmer - bulleuze dermatosen, anti-PD-1

#### LITERATUUR

1. Kishimoto K, Iwatsuki K, Akiba H, Motoki Y, Kaneko F. Subcorneal pustular dermatosis- type IgA pemphigus induced by thiol drugs. *Eur J Dermatol.* 2001;11:41-4.
2. Saunderson MB, Glassman SJ. Palmoplantar subcorneal pustular dermatosis following adalimumab therapy for rheumatoid arthritis. *Int J Dermatol.* 2013;52:624-8.
3. Sood A, Sinha P, Raman DK, Sinha A. Imatinib-induced IgA pemphigus: subcorneal pustular dermatosis type. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(5):331-333.

#### CORRESPONDENTIEADRES

Tristan Bruijn

E-mail: t.bruijn@nki.nl