

University of Groningen

Pemphigoid diseases: Insights in the nonbullous variant and disease management

Lamberts, Aniek

DOI:
[10.33612/diss.132159641](https://doi.org/10.33612/diss.132159641)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Lamberts, A. (2020). *Pemphigoid diseases: Insights in the nonbullous variant and disease management*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.132159641>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

13

HOOFDSTUK 13

Samenvatting

Aniek Lamberts

Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie,
Universitair Medisch Centrum Groningen, Universiteit van Groningen
Groningen, Nederland

Dit proefschrift beschrijft studies gericht op pemfigoïd ziekten. Pemfigoïd ziekten zijn auto-antilichaam gemedieerde blaarziekten van de huid en/of de slijmvliezen. We geven een uitgebreide introductie over de klinische presentatie, diagnostiek en behandeling van verschillende pemfigoïd ziekten in **hoofdstuk 1**. Dit 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: ziekte karakteristieken en immunologische aspecten.

Bulleus pemfigoïd (BP) is de meest voorkomende pemfigoïd ziekte, en kent een typische presentatie met ernstige jeuk 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 dit proefschrift is om de ziekte NBP te karakteriseren, en meer te leren over het onderliggende immunologische ziektemechanisme.

Pemfigoïd-specifieke auto-antilichamen in gezonde individuen

In **hoofdstuk 2** onderzochten wij allereerst de prevalentie van pemfigoïd-specifieke IgG autoantilichamen in het serum van dermatologie patiënten met een niet-bulleuze huidziekte. De diagnose pemfigoïd was bij deze patiënten verworpen op basis van negatieve directe immunofluorescentie microscopie. 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 controle populatie 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 aspecifieke 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 regulatoire T cellen door veroudering van het immuunsysteem.

In 2019 onderzochten Meijer *et al.* de minimale criteria voor de diagnose NBP en BP, en toonden aan dat DIF positiviteit niet noodzakelijk is voor de diagnose pemfigoïd. Op basis van deze bevindingen en de door hen voorgestelde diagnostische criteria stelden we bij tien patiënten uit **hoofdstuk 2** verlaat de diagnose NBP.

Ziekte kenmerken 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 ziekte karakteristieken van ons eigen cohort van 68 patiënten met NBP. Opnieuw was de tijd tot het stellen van de juiste diagnose lang (gemiddelde 29 maanden). Dermatologisch onderzoek toonde voornamelijk ‘papels en noduli’ (31%). Jeuk zonder primaire huidafwijkingen werd gezien in 22% van de NBP patiënten. In overeenstemming met **hoofdstuk 3** ontwikkelde de minderheid van de 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 klinici voor NBP als oorzaak van jeuk in oudere patiënten. Onze data laat tevens zien dat NBP geen mild ziekte beloop heeft, en systemische therapie frequent noodzakelijk is.

Prevalentie van nonbulleus pemfigoïd

In **hoofdstuk 5** onderzochten we de prevalentie van pemfigoïd in de veronderstelde hoog-risico populatie van verpleeghuis bewoners. Van 125 verpleeghuis bewoners werd tijdens een routine vena punctie een extra bloedmonster afgenomen voor serologische diagnostische testen naar pemfigoïd. Zeven verpleeghuis bewoners werden gediagnosticeerd met pemfigoïd (3 bulleus, 4 nonbulleus). De prevalentie van pemfigoïd onder verpleeghuis bewoners was 6%, opvallend hoger dan de prevalentie in de algemene populatie (0.3% onder personen met een leeftijd \geq 85 jaar). De vier NBP patiënten werden allen nieuw gediagnosticeerd, en hadden inadequaat behandelde jeuk klachten. Onze bevindingen laten zien dat NBP meer aandacht verdient van specialisten ouderengeneeskunde als oorzaak van jeuk onder verpleeghuis bewoners.

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 middels 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 expressie profiel van lesionale huid te analyseren middels 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 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 IL1RL1 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, bediscussiëren we enkele andere immunologische aspecten die mogelijk een rol kunnen hebben in de ziekte pathogenese van NBP. Dit betreft onder andere antigeen- en epitoopt herkennung, complement activatie, IgG subklasse profiel en de activatie van eosinofiele granulocyten.

Deel 2 – Management van pemfigoïd ziekten

Deel 2 van dit proefschrift presenteert studies gericht op management van pemfigoïd ziekten. Over het algemeen bestaat de behandeling van pemfigoïd 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** hebben we middels een internationale enquête studie de *unmet needs* (onvervulde behoeften) in pemfigoïd ziekten geëxploreerd, vanuit het perspectief van patiënten, klinici en onderzoekers. In totaal werden 107 deelnemers geïnccludeerd, grotendeels bestaande uit patiënten (66%). Alle drie belangengroepen uitte een hoge noodzaak voor verbetering en verbreding van de therapeutische opties voor pemfigoïd ziekten. Daarnaast droegen pemfigoïd patiënten aan dat er een grote noodzaak is voor meer ziekte bewustzijn 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 pemfigoïd ziekten. Remissie werd bereikt in 57% van de patiënten. Patiënten met slijmvlies pemfigoïd 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 liet 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 pemfigoïd 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 patiënten karakteristieken, en de mate van immunosuppressie bij patiënten die een PCP ontwikkelden kunnen mogelijk meer handvaten bieden om te beslissen wanneer PCP profylaxe wel geïndiceerd is.

In **hoofdstuk 11**, discussie en toekomstperspectieven, bediscussiëren we enkele potentiële nieuwe therapieën voor pemfigoïd 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.

