

KLINISCHE LES

Brein en blaren: een bijzondere band

Floor Lijten^{1*}, Amée Wolters², Rianne Esselink³, Satish Lubeek¹

Samenvatting

Bulleus pemfigoïd (BP) is een dermatologische auto-immuun ziekte die zich kenmerkt door jeuk en blaren. Soms wordt jarenlang jeuk en een eczematous huidbeeld gezien voorafgaand aan het ontstaan van blaren, waardoor BP niet altijd tijdig herkend wordt. BP wordt veroorzaakt door de aanmaak van auto-antilichamen tegen de hemidesmosomale eiwitten BP180 en BP230 op de dermo-epidermale overgang van de huid. Er bestaat een associatie tussen BP en neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Parkinson. Deze associatie is niet wijdverbreid bekend, maar wel van klinisch belang. Er wordt gedacht dat neurodegeneratieve processen (waaronder de ziekte van Parkinson) een disruptie van de bloedhersenbarrière geven met expositie van neuronaal gelegen BP180 en BP230 aan het immuunsysteem tot gevolg.

In de meeste studies die de associatie tussen BP en Parkinson (en andere neuro-degeneratieve aandoeningen) hebben onderzocht, ontstaat BP enkele jaren nadat de diagnose Parkinson gesteld is. Wij presenteren een casus van een patiënt met een bewezen BP die tijdens follow-up bij de dermatologie kenmerken van de ziekte van Parkinson ontwikkelde. Na analyse bij de neurologie bleek er meest waarschijnlijk sprake van een al langer bestaande ziekte van Parkinson.

Trefwoorden: bulleus pemfigoïd, Parkinson, neurodegeneratieve aandoeningen

1 Radboudumc, afdeling Dermatologie, Nijmegen

2 Catharina Ziekenhuis, afdeling Neurologie, Eindhoven

3 Radboudumc afdeling Neurologie en Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen

* Correspondierend auteur: floor.lijten@radboudumc.nl

Brain and blisters: a special bond

Floor Lijten^{1*}, Amée Wolters², Rianne Esselink³, Satish Lubeek¹

Abstract

Bullous pemphigoid (BP) is a dermatological autoimmune disease characterized by itch and blisters. Sometimes the blisters are preceded by years of itching and eczematous patches, which can cause a delay in recognition of BP. The disease is caused by production of autoantibodies against the hemidesmosomal proteins BP180 and BP230 at the dermal-epidermal junction. An association between BP and neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease, is known. However, this association is not commonly known amongst health care professionals, but is of clinical significance. Neurodegenerative disorders (including Parkinson's disease) are thought to disrupt the blood brain barrier, resulting in exposure of neuronally located BP180 and BP230 to the immune system. In most studies that have examined the association between BP and Parkinson's disease (and other neurodegenerative disease), BP develops several years after the diagnosis of Parkinson's. We present a case of a patient with proven bullous pemphigoid who developed clinical features of Parkinson's disease during follow-up at the dermatology outpatient clinic. After neurological analysis, the patient most likely suffered from long-standing Parkinson's disease.

Keywords: Bullous Pemphigoid, Parkinson's disease, Neurodegenerative disease

-
- 1 Radboudumc, Department of Dermatology, Nijmegen, the Netherlands
 - 2 Catharina Ziekenhuis, Department of Neurology, Eindhoven, the Netherlands
 - 3 Radboudumc, Department of Neurology and Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen, the Netherlands
- * Corresponding author: floor.lijten@radboudumc.nl

Introductie

Bulleus pemfigoïd (BP) is een dermatologische auto-immuun ziekte die zich kenmerkt door jeuk en blaren. De mediane leeftijd van presentatie is 75 jaar en de incidentie stijgt sterk met het stijgen van de leeftijd.¹ De symptomen bestaan meestal uit jeuk, eczemateuze plaques en stevige blaren. Soms wordt jarenlang jeuk en een eczemateus huidbeeld gezien voorafgaand aan het ontstaan van blaren, waardoor BP niet altijd tijdig wordt herkend.² Bijzonder aan BP is de associatie tussen deze huidziekte en neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Parkinson.³ Deze associatie is niet wijdverbreid bekend. Herkenning is van belang voor vroege onderkenning van beide ziektebeelden.

Casusbeschrijving

Een 74-jarige man van Indonesische afkomst werd door de huisarts verwezen naar de polikliniek dermatologie vanwege sinds twee weken bestaande forse jeuk aan de voeten, armen en handen. Daarbij waren er op de voeten en zijn rechter bovenarm spontaan stevige blaren ontstaan. Er waren geen uitlokkende factoren te benoemen. Bij navraag had patiënt al 3 maanden last van jeuk op zijn onderrug alwaar een erythematosquameuze plaque zichtbaar was.

In de voorgeschiedenis was patiënt bekend met bèta-thalassemie dragerschap met bijkomende microcytaire anemie en hypertensie. Patiënt gebruikte geen medicijnen. Hij was niet bekend met atopie, de familie-anamnese was negatief voor huidziekten en er was niemand in de omgeving met soortgelijke klachten.

Op de polikliniek dermatologie zagen wij op de armen, onderrug, buik en in de flanken lenticulaire tot nummulaire solitaire en confluërende vlakke erythematosquameuze papels en plaques. Op de mediale en laterale voetranden beiderzijds en op de rechter bovenarm enkele lenticulaire tot nummulaire deels intacte pralgespannen vesikels en bullae gevuld met helder vocht.

De combinatie van blaren, erythematosquameuze plaques en forse jeuk bij een man met hogere leeftijd was suggestief voor BP. Bij aanvullend onderzoek toonden huidbipten subepidermale blaarvorming met eosinofilie en lineaire aankleuring van de basaalmembraan voor met name C3, wat passend is bij BP. Bloedonderzoek toonde een pre-existente microcytaire anemie van 6,6 (MCV 52) en een sterk verhoogd IgE van 3952 U/ml. Immunologische bloedtesten toonde IgG antilichamen tegen BP180 en BP230, passend bij BP.



Afbeelding 1 en 2 Overzichts,-en detailfoto's van het huidbeeld van patiënt. **Multipele erythematosquameuze plaques met vesikels en bullae.**

Behandeling werd gestart middels een “systemisch transcutaan clobetasol smeerschema”, waarbij de gehele huid van de romp en ledematen (ongeacht of de huid aldaar was aangedaan) met clobetasol crème werd ingesmeerd. De behandeling had goed effect en kon na enkele weken worden afgebouwd.

Wij zagen patiënt 5 maanden na de diagnose voor controle, waarbij opviel dat patiënt traag schuifelend uit de wachtkamer kwam en een verminderde gelaatsmimiek had. Hij vertelde dat hij sinds 2 maanden trager was geworden en soms een trillende linkerhand had. Anamnestic was er geen sprake van cognitieve klachten. Het betrof een ADL zelfstandig functionerende patiënt die samenwoonde met zijn echtgenote. Hij reed auto en ondernam zelfstandig en met zijn familie reizen naar het buitenland. Hij ervoer geen oriëntatieproblemen, traagheid in denken of woordvindstoornissen. Volgens patiënt en zijn partner waren er geen veranderingen in zijn gedrag, stemming of emotionele stabiliteit ontstaan.

Bij neurologische analyse bleek sprake van een rusttremor links, rigiditeit in de ledematen links meer dan rechts, met tevens een bradykinesie links meer dan rechts bij zowel finger- als foottapping. Er was daarnaast een traag, smalbasisch looppatroon met korte, schuifelende passen en lichte balansstoornissen. Samengevat was er op basis van deze bevindingen sprake van een asymmetrisch hypokinetisch rigide syndroom ten nadele van links. Er was tevens een applause sign ten teken van frontale disinhibitie als ook een afwijkende Luria test. Daarnaast was sprake van autonome dysfunctie met een geobjectiveerde geringe blaasretentie en milde orthostatische hypotensie. Een MRI-cerebrum toonde behoudens geringe vasculaire wittestofafwijkingen een normaal beeld. Er was een goede levodopa response op de hypokinetisch rigide verschijnselen.

Gezien de goede levodopa respons is er meest waarschijnlijk sprake van een al langer bestaande ziekte van Parkinson. Differentiaal diagnostisch overwegen we een atypisch parkinsonisme (progressieve supranucleaire paralyse of multiple systeem atrofie) gezien de balansproblemen, frontale functiekenmerken en (milde) autonome functiestoornissen.

Beschouwing

Bulleus pemfigoïd (BP) is een auto-immuun blaarziekte die wordt veroorzaakt door de aanmaak van auto-antilichamen tegen de hemidesmosomale eiwitten BP180 en BP230 op de dermo-epidermale overgang van de huid. De diagnose wordt doorgaans gesteld op basis van het klinisch beeld (leeftijd > 70 jaar, jeuk, eczematuze plaques en stevige blaren) en aanvullende diagnostiek.

Diagnostiek bij bulleus pemfigoïd kan op verschillende manieren worden uitgevoerd: middels huidbiopten en/of serologisch onderzoek. Er dient een huidbiopt voor Hematoxyline en Eosine kleuring (HE-kleuring) afgenomen te worden van de rand van de blaar en een huidbiopt voor immunofluorescentie (IF) van het perilaesionaal erytheem (roodheid naast een blaar). In het bloed kunnen de eiwitten BP180 en BP230 worden bepaald. De behandeling bestaat uit immuunsuppressieve of immunomodulerende medicatie. Doorgaans bestaat de eerste stap uit het aanbrengen van klasse IV topicale corticosteroiden op de huid. Dit kan worden toegepast in de vorm van een "transcutaan clobetasol smeerschema", waarbij de gehele huid van de romp en ledematen (ongeacht of de huid aldaar is aangedaan) met clobetasol crème wordt ingesmeerd. Dit is een alternatieve behandeling voor gebruik van oraal prednison. Indien dit onvoldoende effectief is, kan kortdurend worden behandeld met systemische corticosteroiden. Echter, aangezien er veelal langdurig (meerdere jaren) behandeld dient te worden, heeft het de voorkeur om dit alleen tijdelijk te geven bij moeilijk te controleren ziekte of flares. Langdurige behandeling kan bestaan uit azathioprine, methotrexaat en mycofenolaat mofetil.⁴ Ook oraal doxycycline kan effectief zijn in de behandeling van BP.⁴

In de literatuur is een associatie aangetoond tussen neuro-degeneratieve aandoeningen, waaronder de ziekte van Parkinson en BP (relatief risico van 3.42).^{5,6} Ook M. Alzheimer dementie wordt vaker gezien bij patiënten met BP (relatief risico van 4.46).⁶ Andersom hebben verschillende studies aangetoond dat patiënten met de ziekte van Parkinson een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van huidziekten, waaronder BP.⁵ In de meeste studies die de associatie tussen BP en Parkinson (en andere neuro-degeneratieve aandoeningen) onderzochten, ontstaat BP enkele jaren nadat de diagnose Parkinson is gesteld.⁶

Het onderliggende mechanisme van de relatie tussen BP en neurodegeneratieve aandoeningen blijft tot op heden niet volledig opgehelderd. Van de beschreven eiwitten waar auto-antilichamen tegen aangemaakt worden bij BP (BP180 en BP230), bestaan verschillende neuronale en niet-neuronale isovormen. Er wordt gedacht dat neurodegeneratieve processen (waaronder de ziekte van Parkinson) een verstoring van de bloedhersenbarrière geven met expositie van neuronaal gelegen BP180/BP230 aan het immuunsysteem tot gevolg. Op deze manier wordt het immuunsysteem mogelijk aangezet tot de productie van auto-antistoffen tegen deze neuronale BP180/BP230 eiwitten en kan er een kruisreactiviteit optreden met het hemidesmosomaal gelegen BP180/BP230 in de huid.⁵⁻⁷ Kortom, er is mogelijk sprake van een kruis-reactieve immuunrespons tussen neurale en cutane antigenen.

Conclusie en leerpunten

Bulleus pemfigoïd is een auto-immuun blaarziekte die wordt veroorzaakt door auto-antilichamen tegen de hemidesmosomale eiwitten BP180 en BP230. Patiënten met BP hebben een verhoogde kans op ontwikkeling van neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Parkinson, vanwege de veronderstelde kruis-reactieve immuunrespons tegen de BP180 en BP230 eiwitten, die naast de huid ook in het zenuwstelsel aanwezig zijn. Ben dus bij patiënten met een neurodegeneratieve aandoening alert op de ontwikkeling van BP, maar ook vice versa zoals bij onze patiënt.

Referenties

- 1 Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Aug 20;5:220. doi: 10.3389/fmed.2018.00220. PMID: 30177969; PMCID: PMC6109638.
- 2 Meijer JM, Lamberts A, 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 Dec 1;155(12):1423-4. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3308. PMID: 31693056; PMCID: PMC6865257.
- 3 Chen J, Li L, Chen J et al. Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain. *Gerontology* 2011;57:211-6.
- 4 Garrido PM, Queirós CS, Travassos AR, Borges-Costa J, Filipe P. Emerging treatments for bullous pemphigoid. *J Dermatolog Treat*. 2022 Mar;33(2):649-61. doi: 10.1080/09546634.2020.1782325. Epub 2021 Jul 2. PMID: 32536232.
- 5 Shah P, Sagar PR, Alhumaidi N, Bollampally VC, Malik BH. Parkinson's Disease and Its Dermatological Associations: Is Your Skin Whispering You a Diagnosis? *Cureus*. 2020 Aug 22;12(8):e9933. doi: 10.7759/cureus.9933. PMID: 32968594; PMCID: PMC7505647.
- 6 Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Dec;30(12):2007-15. doi: 10.1111/jdv.13660.
- 7 Niemann N, Billnitzer A, Jankovic J. Parkinson's disease and skin. *Parkinson and related disorders*; 82:2021:61-76.