

UC Irvine

UC Irvine Previously Published Works

Title

Lokalisiertes prätibiales bullöses Pemphigoid bei einer Patientin unter Pembrolizumab-Therapie wegen eines metastasierten Melanoms.

Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/6kn221jw>

Journal

Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG, 16(2)

ISSN

1610-0387

Authors

Amber, Kyle T
Valdebran, Manuel
Lu, Yuxin
et al.

Publication Date

2018-02-01

Peer reviewed



Published in final edited form as:

J Dtsch Dermatol Ges. 2018 February ; 16(2): 196–198. doi:10.1111/ddg.13411_g.

Localized pretibial bullous pemphigoid arising in a patient on pembrolizumab for metastatic melanoma

Kyle T. Amber¹, Manuel Valdebran¹, Yuxin Lu², Sebastien De Feraudy¹, and Kenneth G. Linden¹

⁽¹⁾Department of Dermatology, University of California Irvine, Irvine, California, USA

⁽²⁾Department of Pathology, University of California Irvine Medical Center, Orange, California, USA

Sehr geehrte Herausgeber,

eine 82-jährige Frau stellte sich vor mit einer prätibialen pruriginösen, bullösen Dermatitis an beiden Beinen, die seit fünf Monaten andauerte. Die Patientin war wegen einem metastasierten Melanom im Stadium IV (T1N2M1b) in Behandlung. Gegen dieses war sechs Monate vor Ausbruch des Ausschlags an den Schienbeinen aufgrund eines ausgedehnten Befalls der Lymphknoten sowie von Lungenherden eine Therapie mit Pembrolizumab eingeleitet worden. Sie erhielt neun Gaben von 2 mg/kg in etwa dreiwöchigen Abständen, unter welchen, vor dem Einsetzen des prätibialen Ausschlags, die Größe der Lungenherde deutlich abnahm. Die Plaque hatte sich zunächst als schwach juckender erythematöser Fleck ausgebildet. Zur Behandlung versuchte die Patientin zahlreiche Therapien, darunter topisches Neomycin und andere frei verkäufliche topische Antibiotika. Daher bestand ursprünglich der Verdacht auf eine Kontaktdermatitis, und die Patientin wurde angewiesen, alle Therapien zu beenden. In einem bereits früher betroffenen prätibialen Hautareal verschlechterte sich ihre Dermatitis und es entwickelten sich prall gefüllte Blasen und Erosionen (Abbildung 1).

Die Histopathologie eines intakten Vesikels ließ eine subepidermale Spaltbildung mit zahlreichen Eosinophilen erkennen (Abbildung 2a). Direkte perilasionale Immunfluoreszenzuntersuchungen ergaben eine starke Bindung von C3 und IgG an die Basalmembranzzone (Abbildung 2b). In der indirekten Immunfluoreszenz ließ sich IgG-Bindung auf Affenösoophagus bei einem Titer von 1 : 1280 sowie ein positives epidermales Muster auf humaner Spalthaut bei einem Titer von 1 : 2560 erkennen. Ein Test auf IgA war negativ. Der ELISA zum Nachweis von BP180 war mit 46 U/ml positiv, der Nachweis von BP230 dagegen war mit 2 U/ml negativ, mit einer Referenz von < 9 U/ml bei beiden Tests. Zusammen genommen sprechen diese Befunde für die Diagnose eines lokalisierten prätibialen Pemphigoids, das einem unerwünschten Ereignis (Adverse Event) Grad 1 unter Pembrolizumab entspricht.

Korrespondenzanschrift Kyle T. Amber, MD, Department of Dermatology, University of California Irvine Health, 118 Med Surg 1, Irvine, CA 92697, USA, kamber@uci.edu.

Interessenkonflikt
Keiner.

Die betroffenen Areale der Patientin wurden in der Folge mit topischem Clobetasol zweimal täglich behandelt, wobei die Pembrolizumab-Therapie gegen das metastasierte Melanom weitergeführt wurde. Es kam zu einer vorübergehenden Generalisierung des bullösen Pemphigoids, die jedoch auf eine zweiwöchige ausschleichende Prednison-Therapie (Tapering) ansprach. Im Verlauf blieb es bei einer begrenzten prätibialen Beteiligung, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach sechs Monaten durch eine Clobetasol-Therapie ausreichend kontrolliert werden konnte.

Das bullöse Pemphigoid ist eine Autoimmunkrankheit der Haut, die durch subepidermale Blasenbildung, Deposition von Immunglobulinen oder Komplement-Komponenten in der dermoepidermalen Junktionszone (DEJ) und Auto-Antikörper gegen BP180 und/oder BP230 gekennzeichnet ist. Das bullöse Pemphigoid betrifft in der Regel ältere Menschen und umfasst eine Phase mit Juckreiz gefolgt von ausgedehnter Blasenbildung. Seltener Varianten wurden ebenfalls beschrieben, dazu zählen vesikuläres Pemphigoid, Pemphigus vegetans, lokalisiertes prätibiales Pemphigoid und Pemphigoid nodularis [1]. Unsere Patientin stellte sich mit einem lokalisierten prätibialen Pemphigoid vor, einer seltenen Variante des BP, das etwa 1 % der BP-Patienten betrifft [2]. Diese ist, obwohl klinisch, unterschiedlich, serologisch und histopathologisch nicht von der verbreiteteren Variante des BP zu unterscheiden [3, 4].

Bei einigen Patienten wurde kürzlich ein PD-1-Inhibitor-induziertes BP beschrieben [5–7]. Es wird angenommen, dass die Blockierung der PD-1/PDL-1-Achse zu einem Verlust der Toleranz und der Entwicklung einer T-Zell-Antwort gegen BP180 führt [6, 8]. Andererseits haben Naidoo et al. die Koexistenz einer humoralen Antwort infolge der Stimulation eines B-Zell-Keimzentrums durch PD1⁺-follikuläre T-Helferzellen vorgeschlagen [6].

Jüngere Studien weisen auf eine mögliche Verbindung zwischen Melanom und BP hin, wobei dies jedoch noch in Studien mit größeren Populationen bestätigt werden muss. Eine Expression von BP180 wurde in Melanomzellen, nicht jedoch in normalen Melanozyten nachgewiesen [9]. Desgleichen zeigten sich in einigen Fällen Parallelen beim klinischen Verlauf von Melanomen und BP [10]. Zudem wird das HLA-DQB1*03:01-Allel, das mit BP in Zusammenhang gebracht wird, bei Melanomapatienten mit größerer Häufigkeit gefunden [11]. Patienten, die wegen eines Melanoms PD-1-Inhibitoren erhalten, könnten so einerseits dem von ihrem Melanom gebildeten BP180 ausgesetzt sein und andererseits eine Dysregulation der T-Zell-vermittelten Immunität erfahren, die zu einer funktionellen Autoimmunität gegen das BP180-Protein führt [12].

Wir stellen hier den unseres Wissens nach ersten publizierten Fall eines lokalisierten bullösen Pemphigoids bei einer Patientin vor, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurde. Dieser Fall liefert einen weiteren Beleg für die systemische Natur des lokalisierten prätibialen BP. Es bleibt jedoch weiterhin unklar, weshalb sich bei einigen Patienten trotz systemisch zirkulierender Autoantikörper die BP nicht generalisiert ausbreitet, sondern lokalisiert bleibt.

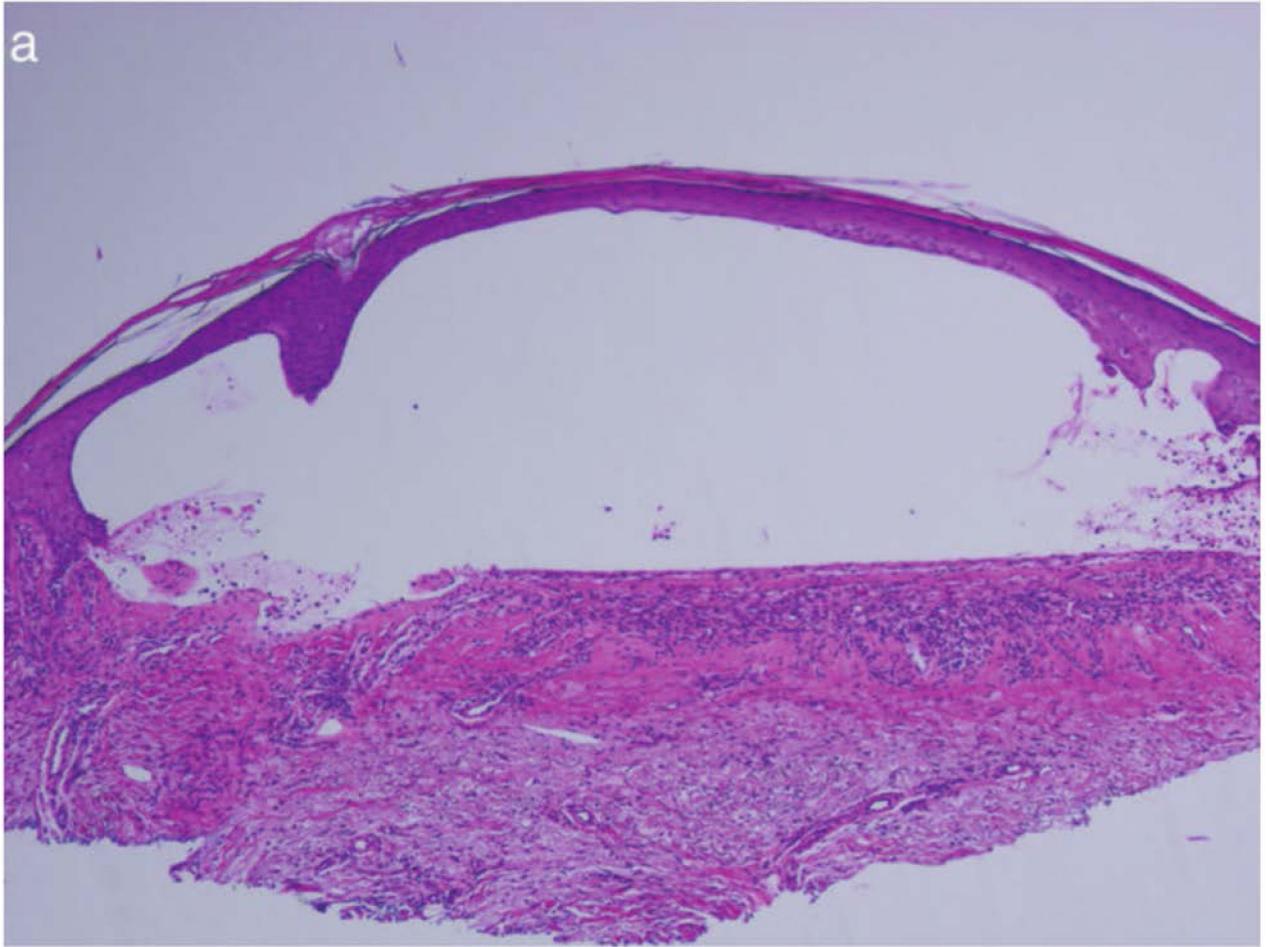
Literatur

1. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32: 217–32. [PubMed: 22560135]
2. Chang YT, Liu HN, Wong CK. Bullous pemphigoid a report of 86 cases from Taiwan. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 20–2. [PubMed: 8689763]
3. Kawahara Y, Matsumura K, Hashimoto T, Nishikawa T. Immunoblot analysis of autoantigens in localized pemphigoid and pemphigoid nodularis. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 187–90. [PubMed: 9188867]
4. Muramatsu T, Iida T, Shirai T. Antibasement membrane zone antibodies in localized pretibial pemphigoid. *Int J Dermatol* 1991; 30: 422–4. [PubMed: 1894407]
5. Jour G, Glitza IC, Ellis RM et al. Autoimmune dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade with anti-PD-1 antibody therapy: a report on bullous skin eruptions. *J Cutan Pathol* 2016; 43: 688–96. [PubMed: 27086658]
6. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C et al. Autoimmune bullous skin disorders with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 383–9. [PubMed: 26928461]
7. Schmidgen MI, Butsch F, Schadmand-Fischer S et al. Pembrolizumab-induced lichen planus pemphigoides in a patient with metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 742–5.
8. Kahler KC, Hassel JC, Heinzerling L et al. Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 662–81.
9. Krenacs T, Kiszner G, Stelkovic E et al. Collagen XVII is expressed in malignant but not in benign melanocytic tumors and it can mediate antibody induced melanoma apoptosis. *Histochem Cell Biol* 2012; 138: 653–67. [PubMed: 22688676]
10. Amber KT, Panganiban CM, Korta D et al. A case report of bullous pemphigoid associated with a melanoma and review of the literature. *Melanoma Res* 2017; 27: 65–7. [PubMed: 27759577]
11. Lee JE, Reveille JD, Ross MI, Platsoucas CD. HLA-DQB1*0301 association with increased cutaneous melanoma risk. *Int J Cancer* 1994; 59: 510–3. [PubMed: 7960221]
12. Amber KT, Zikry J, Hertl M. A multi-hit hypothesis of bullous pemphigoid and associated neurological disease: Is HLADQB1*03:01, a potential link between immune privileged antigen exposure and epitope spreading? *HLA* 2017; 89: 127 [PubMed: 28101965]



Abbildung 1.

Pralle Blasen und Erosionen an einer bereits zuvor betroffenen Stelle am Schienbein (a), bei der Nachbeobachtung (b, c). Die Pfeile weisen auf einige verbleibende pralle Blasen hin.



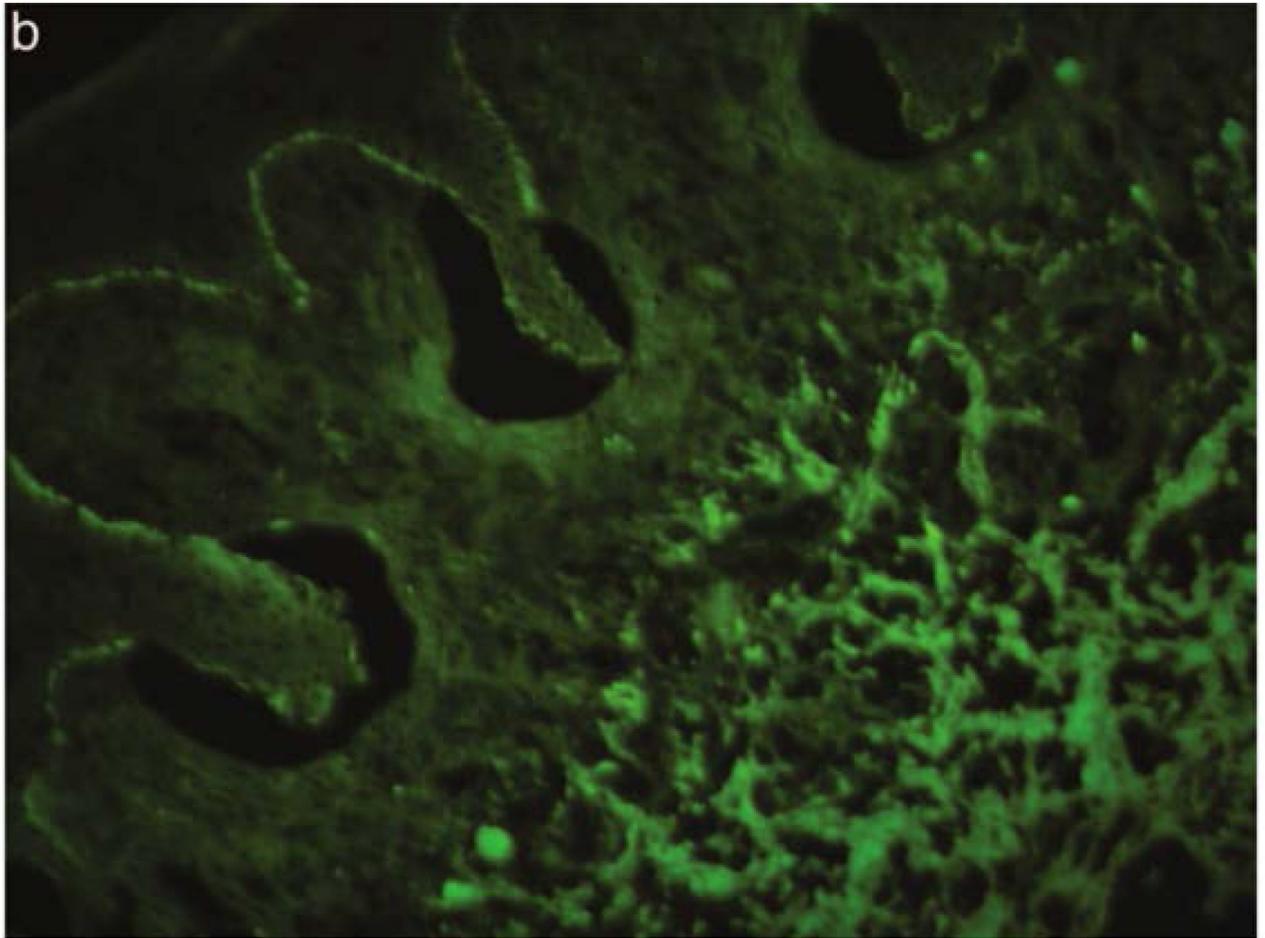


Abbildung 2.
Mit Hämatoxylin und Eosin gefärbtes Gewebe mit subepidermaler Spaltbildung und zahlreichen Eosinophilen (Originalvergrößerung $\times 10$) (a) und Nachweis linearer Ablagerungen von IgG entlang der Basalmembran durch direkte Immunfluoreszenz (b).