

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson

www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Blasenbildende Autoimmundermatosen

Silke Hofmann, Thilo Jakob

1 Einleitung

Blasenbildende Autoimmunerkrankungen der Haut sind eine heterogene Gruppe von chronischen, schweren Hauterkrankungen, die durch zirkulierende Autoantikörper gegen unterschiedliche strukturelle Proteine der Epidermis, der Basalmembranzone oder der Dermis ausgelöst werden (Tabelle 1, Abb. 1). Die betroffenen Autoantigene spielen eine wichtige Rolle in der intraepithelialen, dermo-epidermalen oder der dermalen Adhäsion. Durch Bindung der Autoantikörper entsteht lokal eine Entzündung, die zu Verlust der Adhäsion und zur Blasenbildung führt. Zu den häufigsten blasenbildenden Autoimmunerkrankungen der Haut zählen Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus und das bullöse Pemphigoid. Zu den blasenbildenden Autoimmunerkrankungen der Haut gehören weitere seltene Krankheitsbilder wie das Schwangerschaftspemphigoid, das Schleimhautpemphigoid, die lineare IgA-Dermatose, die Epidermolysis bullosa acquisita oder die Dermatitis herpetiformis Duhring.

2 Diagnostische Kriterien

Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus sind durch intraepidermale Blasenbildung charakterisiert. Im Gegensatz hierzu findet sich beim bullösen Pemphigoid die Blasenbildung subepidermal. Die Lokalisation der Blasenbildung (intraepidermal versus subepidermal) führt zu unterschiedlichen klinischen Manifestationen. Die Pemphigus-Erkrankungen sind charakterisiert durch oberflächliche und schlaffe Blasen, die aufgrund ihrer Fragilität häufig bereits eröffnet sind und sich als Erosionen präsentieren. Im Gegensatz hierzu präsentieren sich die Blasen bei den Pemphigoid-Erkrankungen häufig als prall gefüllte Blasen, deren höhere Stabilität sich durch die intakte Epidermis als Blasendach erklären lässt (Abb. 2). Die klinischen Charakteristika in Kombination mit der Histologie, der direkten und indirekten Immunfluoreszenz, sowie der Bestimmung von Autoantikörpern gegen epidermale oder dermale Autoantigene ermöglicht eine exakte Diagnose (siehe Tabelle 2 und 3).

3 Fachärztliche Diagnostik

Pemphigus vulgaris wird durch Autoantikörper verursacht, die sich gegen Proteine der Desmosomen richten. Hierbei handelt es sich um intraepitheliale Haftstrukturen zwischen den Keratinozyten. Das Pemphigus vulgaris-Autoantigen Desmoglein 3 und das Pemphigus foliaceus-Autoantigen Desmoglein 1 gehören zu der Cadherin-Supergeen-Familie und können jeweils füreinander funktionell kompensieren. In Epithelien der Schleimhäute findet sich Desmoglein 1 nur in sehr geringem Maße. Daher führen Autoantikörper gegen Desmoglein 3 beim Pemphigus

Tabelle 1. Autoantigene bullöser Autoimmundermatosen.

Erkrankung	Autoantigen	Lokalisation in der Haut
Pemphigus Gruppe:		
Pemphigus vulgaris	Desmoglein 3 Desmoglein 1	Desmosom (Epidermis)
Pemphigus foliaceus	Desmoglein 1	Desmosom (Epidermis)
Pemphigoid Gruppe:		
Bullöses Pemphigoid	BP230	Hemidesmosom (Basalmembran)
	BP180 (Kollagen XVII)	Hemidesmosom (Basalmembran)
Schleimhautpemphigoid	BP180 (Kollagen XVII)	Hemidesmosom (Basalmembran)
	$\alpha 6\beta 4$ -Integrin Laminin 332	Ankerfilament (Basalmembran)
Schwangerschaftspemphigoid	BP180 (Kollagen XVII)	Hemidesmosom (Basalmembran)
Lineare IgA-Dermatose	Extrazelluläre Domäne von BP180	Hemidesmosom (Basalmembran)
Andere Erkrankungen:		
Epidermolysis bullosa acquisita	Kollagen VII	Ankerfibrillen (Dermis)
Dermatitis herpetiformis	Epidermale und Gewebs-Transglutaminase	Dermis

vulgaris überwiegend zu Erosionen im Bereich der Schleimhaut. Autoantikörper gegen Desmoglein 1 und 3 führen zur klinischen Manifestation eines mukokutanen Typs des Pemphigus vulgaris mit Blasenbildung sowohl im Bereich der Schleimhäute als auch im Bereich des Integumentes. Patienten mit Pemphigus foliaceus entwickeln Antikörper nur gegen Desmoglein 1. Dieses Antigen findet sich hauptsächlich in den oberflächlichen Schichten der Epidermis, wo kein kompensatorisches Desmoglein 3 vorhanden ist. Das erklärt, warum Antikörper gegen Desmoglein 1 einen Adhäsionsverlust in den Zellen der oberen Epidermis, jedoch nicht im Bereich der Schleimhautepithelien, verursachen.

Autoantikörper beim bullösen Pemphigoid richten sich gegen zwei Komponenten der Hemidesmosomen. Hierunter versteht man Haftstrukturen, mit denen die basalen Keratinozyten in der Basalmembranzzone verankert sind. Hierbei handelt es sich um das transmembranöse Protein BP180 (bullöses Pemphigoid-Antigen mit einem Molekulargewicht von 180 kDA, synonym Kollagen XVII) und das intrazelluläre Protein BP230. Seit den 60er Jahren ist die direkte Immunfluoreszenz auf perilesionalen Hautproben der Goldstandard in der Diagnose von blasenbil-

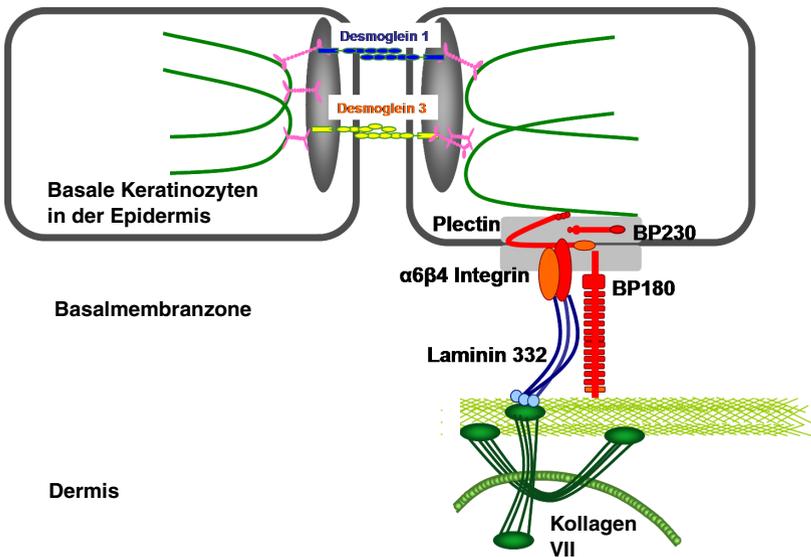


Abbildung 1. Schematische Darstellung der relevanten Autoantigene von bullösen Autoimmundermatosen und ihrer Lokalisation in der Haut. Desmosomen (grau dargestellt) sind Adhäsionskomplexe, welche zwei epidermale Keratinozyten miteinander verbinden. Hemidesmosomen (hellgrau) stellen dagegen Multiproteinkomplexe dar, die im Bereich der dermo-epidermalen Junctionszone lokalisiert sind und den Zusammenhalt der Epidermis mit der Dermis vermitteln.

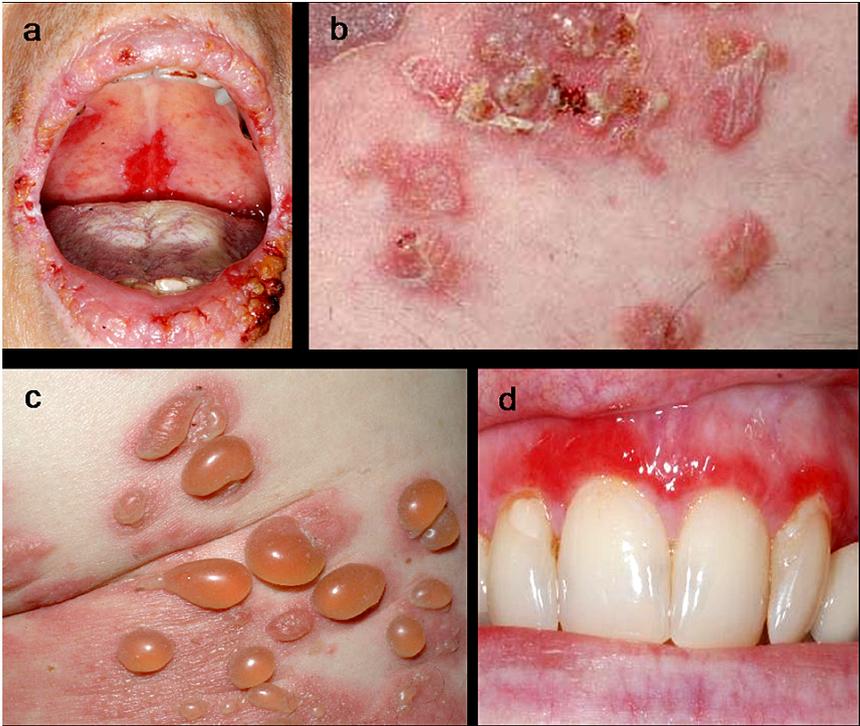


Abbildung 2. Klinische Charakteristika von Pemphigus und bullösem Pemphigoid. Erosionen der Mundschleimhaut stellen oft die Erstmanifestation eines Pemphigus vulgaris dar (a). Schlappe Blasen der Haut sowie Erosionen kommen dagegen bei beiden Erkrankungen, Pemphigus vulgaris und foliaceus, vor (b). Bei Pemphigus foliaceus fehlen aber immer Schleimhauterosionen. Pralle Blasen auf geröteter Haut sind typisch für das bullöse Pemphigoid (c), während Schleimhautläsionen wie z.B. die desquamative Gingivitis (d) eher selten vorkommen und vielmehr ein Zeichen für ein Schleimhautpemphigoid sind.

denden Autoimmunerkrankungen. Erkrankungen der Pemphigus-Gruppe zeigen hierbei eine Ablagerung von Immunglobulinen und der Komplementkomponente C3 mit interzellulärem, intraepitheliales Muster. Im Gegensatz hierzu zeigen die Erkrankungen der Pemphigoid-Gruppe lineare Ablagerungen im Bereich der dermoepidermalen Junctionszone. Zirkulierende Autoantikörper können entweder mittels indirekter Immunfluoreszenz detektiert werden oder im Westernblot unter Verwendung von rekombinanten Antigenen oder Keratinozytenextrakten. Kommerziell erhältliche Testsysteme, die rekombinantes Desmoglein 1 und Desmoglein 3, BP180 und BP 230 einsetzen, ermöglichen die Detektion von spezifischen zirkulierenden Autoantikörpern. Diese Testsysteme eignen sich zur Diagnosesicherung

Tabelle 2. Klinische Präsentation von Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus und bullösem Pemphigoid.

	Pemphigus vulgaris	Pemphigus foliaceus	Bullöses Pemphigoid
Symptome	Schmerzhafte Schleimhauterosionen, Gewichtsverlust	(Pruritus)	Pruritus oft als Erstsymptom
Typische Klinik	Schlaffe Blasen und Erosionen	Schlaffe Blasen und Erosionen	Pralle Blasen, urtikarielle Plaques
Schleimhaut-Beteiligung	In 100 % vorhanden (oral und/oder nasal, okulär, genital)	In 0 %	In 10–20 % (v.a. orale Erosionen, desquamative Gingivitis)
Alters-Prävalenz	30–60 Jahre	30–60 Jahre	> 60 Jahre
Inzidenz	1–5/Mio./Jahr	1–5/Mio./Jahr	12/Mio./Jahr

Tabelle 3. Laborbefunde bei Pemphigus und Pemphigoid.

	Pemphigus vulgaris	Pemphigus foliaceus	Bullöses Pemphigoid
Histologie	Suprabasale Akantholyse	Subkorneale Akantholyse	Subepidermale Blase, eosinophiles Infiltrat
Direkte Immunfluoreszenz	Interzelluläre IgG und C3 Ablagerung in der Epidermis	Interzelluläre IgG und C3 Ablagerung in der oberen Epidermis	Lineare IgG und C3 Ablagerungen an der Basalmembranzzone
Indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösoophagus	Interzelluläre IgG Ablagerung in der Epidermis	Interzelluläre IgG Ablagerung in der Epidermis	Lineare IgG Ablagerungen an der Basalmembranzzone
Antikörper gegen	Desmoglein 3 in 100 %, Desmoglein 1 kann zusätzlich positiv sein (in 45 %)	Desmoglein 1 in 95 %	BP180 in 90 %, BP230 in 60 %

und zum serologischen Monitoring des Krankheitsverlaufs. Weiterführende Informationen finden sich in der Leitlinie der British Association of Dermatologists für das Management von Pemphigus- und Pemphigoid-Erkrankungen [1, 2].

4 Basiswissen für den Hausarzt

Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus sind potentiell schwerwiegende Autoimmunerkrankungen, die durch Autoantikörper gegen einzelne Proteine in Haftstrukturen der epidermalen Keratinozyten (Desmoglein 1 und Desmoglein 3) ausgelöst werden. Diese Autoantikörper führen zu einer intraepithelialen Blasenbildung, die sich beim Pemphigus vulgaris klinisch meistens mit schmerzhaften Erosionen der Mundschleimhaut, reduzierter Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust manifestiert. Zusätzlich können fragile, schlaffe Blasen im Bereich der Körperhaut auftreten, die aufgrund der Fragilität häufig zu ausgedehnten hämorrhagischen Erosionen an Stamm und Extremitäten führen können. Das Kennzeichen des Pemphigus foliaceus sind oberflächliche Hautblasen, die in der Regel ohne Vernarbung abheilen. Im Gegensatz zum Pemphigus vulgaris finden sich beim Pemphigus foliaceus keine Mundschleimhautläsionen.

Das bullöse Pemphigoid ist die häufigste blasenbildende Autoimmunerkrankung und die Inzidenz steigt deutlich mit zunehmendem Alter. Die Erkrankung entsteht durch Autoantikörper gegen bestimmte Proteine der Basalmembran (BP180 und BP230), die zu subepidermalen Blasenbildungen führen. Klinisch manifestiert sich das bullöse Pemphigoid als stark juckende Eruption mit großen, prallen Blasen auf normaler oder entzündeter Haut und nur selten Beteiligung der Schleimhautmembranen. Beachtenswert ist, dass Juckreiz und flächige urtikarielle Plaques häufig das erste Symptom der Erkrankung sind und der Blasenbildung vorausgehen können.

Wenn die Diagnose einer blasenbildenden Autoimmunerkrankung vermutet wird, sollte der Patient an einen Dermatologen überwiesen werden. Eine Hautbiopsie und serologische Diagnostik sind notwendig, um die Diagnose des Pemphigus oder des Pemphigoids zu bestätigen. Die Histologie zeigt bei den Pemphigus-Erkrankungen eine suprabasale Akantholyse und die indirekte Immunfluoreszenz eine interzelluläre IgG- und C3-Ablagerung in der Epidermis. Serologische Untersuchungen zeigen zirkulierende Autoantikörper, die in der indirekten Immunfluoreszenz auf Affenösoophagus an die Interzellulärsubstanz des Epithels binden. Die molekulare Spezifität der Antikörper kann durch kommerziell verfügbare Testsysteme mit rekombinantem Desmoglein 1 und Desmoglein 3 untersucht werden. Die Histologie beim bullösen Pemphigoid zeigt eine subepidermale Blasenbildung und lineare C3- und/oder IgG-Ablagerungen an der dermoepidermalen Junctionszone in der direkten und indirekten Immunfluoreszenz. Autoantikörper gegen die Autoantigene des bullösen Pemphigoids (BP180 und BP230) sind ebenfalls mittels kommerziell erhältlicher Testsysteme zu bestimmen.

5 Nachuntersuchungen und Prognose

Klinische Nachbeobachtung

Im Normalfall verhindert die eingeleitete immunsuppressive Therapie rasch das weitere Fortschreiten der Erkrankung mit Auftreten neuer Blasen und Juckreiz und führt zur Abheilung der Haut- und Schleimhautläsionen innerhalb von Wochen oder in schwerwiegenden Fällen innerhalb von Monaten. Klinische Schweregrad-Einteilungen wie der ABSIS (Autoimmune Bullous Skin Disease Intensity Score) oder PDAI (Pemphigus Disease Area Index) sind hilfreich in der genauen Erfassung der klinischen Befundbesserung unter Therapie.

Verlauf

Blasenbildende Autoimmunerkrankungen sind chronische Erkrankungen. Die meisten Patienten benötigen eine Immunsuppression über Jahre und in Einzelfällen auch lebenslang, um die klinische Remission zu erhalten.

Laboruntersuchungen

Die regelmäßige Überprüfung von Leber- und Nierenfunktion, Blutbild und Blutzuckerbestimmungen sind notwendig um potentielle Nebenwirkungen der Glukokortikosteroid- und immunsuppressiven Therapie rechtzeitig zu erfassen. Bestimmungen der Autoantikörperspiegel gegen Desmoglein 1 und Desmoglein 3 (beim Pemphigus) oder BP180 und BP230 (beim bullösen Pemphigoid) sind sinnvoll zur Überwachung der Krankheitsaktivität. Beachtenswert hierbei ist, dass ein Anstieg der Autoantikörpertiter einem klinischen Rezidiv vorausgehen kann [3, 4].

6 Therapie der blasenbildenden Autoimmundermatosen

Die Pemphigus-Erkrankungen werden mit topischen und oralen Glukokortikosteroiden behandelt, für gewöhnlich in Kombination mit einem steroidsparenden adjuvanten Immunsuppressivum [2]. Die initiale Dosis von Prednisolon liegt in der Regel bei 1–1,5 mg/kg/Tag und wird stufenweise reduziert, sobald sich keine neuen Hautläsionen mehr entwickeln. Zu den adjuvanten Immunsuppressiva gehören Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Methotrexat oder Dapson. Sie werden in der Regel verordnet aufgrund ihrer potentiellen steroidsparenden Wirkung. Derartige Kombinationstherapien sind in der Lage bei dem Großteil der Patienten eine Remission zu induzieren. In therapieresistenten Fällen kann die Gabe von intravenösen Immunglobulinen, Rituximab (Anti-CD20-Antikörper gegen B-Zellen) oder Immunabsorption zum Erfolg führen.

Bei lokalisierten Formen des Pemphigus foliaceus kann die klinische Remission auch durch potente topische Steroide oder topische Calcineurininhibitoren

induziert werden. Ähnlich gibt es auch gute Evidenz, dass das bullöse Pemphigoid auch auf potente topische Glukokortikosteroide (Clobetasolpropionat 10–30 g pro Tag) anspricht. Schwere Verläufe des bullösen Pemphigoids erfordern meist eine systemische Therapie mit Prednisolon per os (initiale Dosierung 0,5 mg/kg Körpergewicht ist in der Regel ausreichend). Diese Therapie wird entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Immunsuppressiva wie Azathioprin, Dapson oder Mycophenolat-Mofetil durchgeführt [1]. Es ist zu erwarten, dass in Zukunft gezieltere Therapieansätze zur Behandlung von blasenbildenden Autoimmunerkrankungen entwickelt werden, mit einem verbesserten Nutzen-Risiko-Profil [5].

7 Diagnostische Testverfahren

In der direkten Immunfluoreszenz lassen sich in periläsionalen Hautproben bei nahezu allen Patienten Autoantikörper (IgG, in geringerem Maße auch IgA) gegen Desmosomen oder Proteine der Basalmembran detektieren (Abb. 3a, b). Dieses initiale Testverfahren erlaubt jedoch nicht die Diskriminierung zwischen z. B. dem bullösen Pemphigoid und anderen selteneren subepidermalen blasenbildenden Erkrankungen wie z. B. der Epidermolysis bullosa acquisita. Diese diagnostische Lücke kann überwunden werden durch Verwendung von sogenannten „salt-split-skin“-Präparaten als Substrat für die indirekte Immunfluoreszenz in der Analyse zirkulierender Autoantikörper aus dem Patientenserum. Durch Inkubation von normaler gesunder humaner Haut in 1 molarem Natriumchlorid lässt sich die Haut im Bereich der Basalmembran auftrennen. Hierbei kommen Proteine, die durch die Autoantikörper des bullösen Pemphigoids gebunden werden, auf der epidermalen Seite zu liegen, während die Proteine, die durch Autoantikörper bei der Epidermolysis bullosa gebunden werden, auf der dermalen Seite der künstlich erzeugten Spaltbildung zu liegen kommen (Abb. 3c). Das optimale Substrat für die indirekte Immunfluoreszenzdiagnostik der Pemphigus-Erkrankungen ist der Affen-Oesophagus.

Unter Verwendung von rekombinanten Autoantigenen lässt sich die Spezifität von zirkulierenden Autoantikörpern mittels kommerziell erhältlicher Testsysteme bestimmen. Hierbei ist das rekombinante Protein an eine Festphase gekoppelt und wird mit Patientenserum inkubiert. Autoantikörper aus dem Patientenserum binden nun das Autoantigen und werden im Folgenden durch unterschiedliche enzymatische Methoden detektiert. Aktuelle Testsysteme für die Detektion von Autoantikörpern sind für die folgenden Autoantigene erhältlich: Desmoglein 1, Desmoglein 3, BP180, BP230, Kollagen VII, Gewebs- und epidermale Transglutaminase (vergl. hierzu auch Tabelle 1 für die unterschiedlichen Autoantigene und damit assoziierten Erkrankungen).

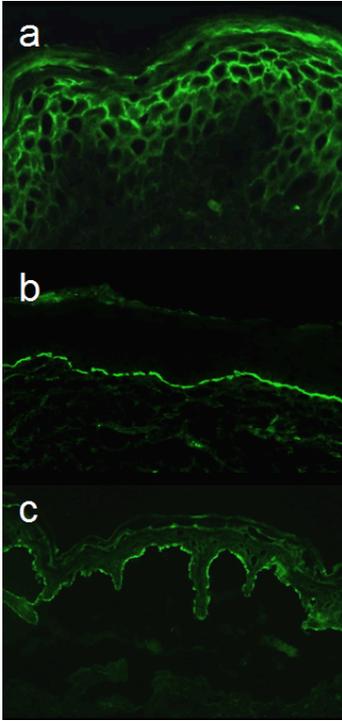


Abbildung 3. Die direkte Immunfluoreszenz zeigt bei Pemphigus vulgaris interzelluläre IgG-Ablagerungen in der Epidermis (a), bei bullösem Pemphigoid lineare IgG-Ablagerungen entlang der Basalmembranzzone (b). Zirkulierende Autoantikörper gegen die Pemphigoid-Antigene BP180 oder BP230 binden an die epidermale Seite von 1 M Kochsalzspalthaut in der indirekten Immunfluoreszenz (c).

8 Testmethoden: Nutzen und Limitierungen

Die zur Zeit verfügbaren Testsysteme sind präzise, sensitiv und spezifisch (vergl. hierzu Tabelle 3). Viele Proben können simultan analysiert werden und die Antikörpertiter, die gemessen werden, korrelieren häufig mit der klinischen Krankheitsaktivität. Für einzelne seltene Autoantigene (z. B. Laminin 332) sind bisher keine kommerziellen Assay-Systeme verfügbar. Diese Autoantikörper können in ausgewählten Zentren mittels Westernblot-Analyse unter Verwendung von Keratinozytenextrakt oder rekombinantem Laminin 332 analysiert werden.

Literatur

- [1] Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, et al. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2002; 147: 214–21.
- [2] Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 149: 926–37.
- [3] Schmidt E, Dährnich C, Rosemann A, et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol* 2010; 19: 458–63.

- [4] Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol* 2008; 128: 415–26.
- [5] Heupel WM, Müller T, Efthymiadis A, et al. Peptides targeting the desmoglein 3 adhesive interface prevent autoantibody-induced acantholysis in pemphigus. *J Biol Chem* 2009; 284: 8589–95.