

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

Diskoider Lupus erythematodes

Thomas Werfel

1 Einleitung

Der kutane Lupus erythematodes bezeichnet eine Familie von Krankheiten, die je nach Ursache der klinischen Anzeichen und Symptome in drei Gruppen eingeteilt wird:

- akut kutaner Lupus erythematodes,
- kutaner Lupus erythematodes,
- chronisch kutaner Lupus erythematodes.

Der diskoide Lupus erythematodes (DLE) ist eine der häufigsten Formen des chronisch kutanen Lupus erythematodes. Es handelt sich dabei um eine chronische Lichtdermatose, die meist als unabhängige Erkrankung auftritt, aber auch bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) vorkommen kann.

Der diskoide Lupus erythematodes zeichnet sich durch rötliche, scheibenförmige Flecken mit angrenzenden schuppenbildenden Flächen aus. Diese Schuppen lösen sich nicht von selbst von der Haut. Entfernt man sie mit der Hand, wird darunter eine keratotische Plaque sichtbar. Im Zentrum des scheibenförmigen Herds bildet sich das Gewebe zurück, was zu Narbenbildung und bei behaarten Hautflächen zu Haarausfall führt. Die Hautdefekte werden durch UV-Strahlung und bestimmte Medikamente ausgelöst bzw. verschlimmert, sie können aber auch in Verbindung mit dem Schmetterlingserythem oder mit durch subakut kutanen Lupus erythematodes (SCLE) entstandenen Läsionen auftreten.

Beim diskoiden Lupus erythematodes unterscheidet man zwei Untergruppen: Der *lokalisierte diskoide Lupus erythematodes* ist auf Kopf und Nacken beschränkt, während der *diffuse diskoide Lupus erythematodes* auch andere Hautflächen befällt. Im letzteren Fall ist die Wahrscheinlichkeit eines Verlaufs hin zum systemischen Lupus erythematodes höher.

Rund 50–85 % der Patienten mit kutanem Lupus erythematodes (CLE) sind vom diskoiden Lupus erythematodes betroffen. Der kutane Lupus erythematodes hat eine Inzidenz von 17–48:100 000 und ist damit genauso häufig wie der systemische Lupus erythematodes. Der diskoide Lupus erythematodes tritt hauptsächlich bei Frauen (Geschlechterverhältnis 2:1) zwischen 20 und 40 auf; das

Durchschnittsalter beträgt 38 Jahre [1]. Bei Afroamerikanern wurde eine leicht erhöhte Häufigkeit von diskoidem Lupus erythematoses gegenüber Kaukasiern und Asiaten beobachtet.

Derzeit sind die Ursachen des diskoiden Lupus erythematoses noch nicht gänzlich erforscht, eine genetische Prädisposition ist jedoch wahrscheinlich. Die Läsionen sind möglicherweise auf die Autoimmuninduktion eines Hitzeschockproteins in Keratinozyten als Reaktion auf UV-Exposition oder Stress zurückzuführen. Das Protein zielt möglicherweise auf T-Zellen ab und führt zu einer Zytotoxizität in der Epidermis [2].

2 Fachärztliche Diagnostik

Der diskoide Lupus erythematoses ist eine Erkrankung, die sich hauptsächlich auf der Haut manifestiert, was die Methoden der klinischen Diagnostik auf physikalische, histologische und serologische Parameter beschränkt. Obwohl es auch Patienten ohne klinische Symptome gibt, berichten einige von ihnen in Verbindung mit den sichtbaren Läsionen über leichten Juckreiz oder vorübergehende Schmerzen. Eine systemische Beteiligung ist bei Patienten mit diskoidem Lupus erythematoses selten (ca. 5%), und tritt dann meist in Form von Gelenkschmerzen oder Arthritis auf. Hämatologische und serologische Anomalien sind am häufigsten in Kombination mit der diffusen Variante des diskoiden Lupus erythematoses zu beobachten.

Zur Diagnose eines diskoiden Lupus erythematoses kann der Lupusbandtest (LBT) hilfreich sein, bei dem durch Biopsie entnommene Gewebeproben läsionaler und nichtläsionaler Haut miteinander verglichen werden. Befallene Proben weisen typischerweise Immunglobulinablagerungen und Komplementfaktoren in den Übergangszonen zwischen Dermis und Epidermis auf. In ca. 90% der Fälle zeigen von Patienten mit diskoidem Lupus erythematoses entnommene Proben läsionaler Haut eine positive direkte Immunfluoreszenz. Beim systemischen Lupus erythematoses ist der Lupusbandtest sowohl in betroffenen als auch in nicht betroffenen Hautstellen positiv, während beim kutanen Lupus erythematoses nicht betroffene Hautproben nicht fluoreszieren. Dieser Test ist jedoch nicht geeignet, um zwischen verschiedenen Formen des kutanen Lupus erythematoses zu unterscheiden. Es handelt sich also um keinen spezifischen Test zum Nachweis eines diskoiden Lupus erythematoses, kann den Facharzt aber in die richtige Richtung weisen [3].

Die häufigsten histologischen Befunde, die auf das Vorhandensein eines diskoiden Lupus erythematoses hinweisen und typisch für diese Erkrankung sind, sind zusammen mit den serologischen Parametern in Tabelle 1 aufgeführt. Diese sind allerdings nur in 35% der Patienten mit diskoidem Lupus erythematoses und damit in einer Minderheit der Fälle positiv. Eine ausführliche Beschreibung der

Laboruntersuchungen folgt in den Abschnitten „Diagnostische Tests“ und „Testmethoden“.

Tabelle 1. Histologische und serologische Parameter, die auf diskoiden Lupus erythematoses hinweisen.

Histologie
- Atrophie der Epidermis
- Störung der Pigmentierung
- Follikuläre Verstopfung
- Hyperkeratose
- Entzündliche Zellinfiltrationen
- Verdickung der Basalmembran
- vakuoläre Veränderungen der Basalzellschicht
Serologie
- Antinukleäre Antikörper*
- Anti-Doppelstrang-DNA*
- Anti-Ro/SS-A-Autoantikörper (in seltenen Fällen)*
- Anti-Sm-Antikörper*
- Anti-Annexin-I-Antikörper**
- Hochregulierung des Proteins Ro52**

* Beim „klassischen“ kutanen diskoiden Lupus erythematoses ist die Serologie der Autoantikörper meist negativ (siehe Text).

** Aufgrund neuer Erkenntnisse interessanter in-vitro-Parameter.

3 Anforderungen an den Hausarzt

Bei Veränderungen der Haut suchen Patienten in der Regel zunächst ihren Hausarzt auf. Das klinische Erscheinungsbild der Läsionen ist recht charakteristisch und obwohl auch vor der Sonne geschützte Hautpartien befallen sein können, befinden sich die Flecken in der Regel dort, wo die Haut dem Sonnenlicht ausgesetzt ist.

Die primäre Läsion tritt in Form einer geröteten Papel oder Plaque auf. Die Hautschuppung ist anfangs gering, nimmt mit zunehmender Läsionsgröße zu und entwickelt sich schließlich in eine dicke, anhaftende Hautschuppe (in einigen Fällen mit veränderter Pigmentierung): In Zentrum der Läsion kann es zu

Hypopigmentierung, am aktiven Randsaum tendenziell hingegen zu Hyperpigmentierung kommen.

Je länger die Läsionen bestehen, desto größer werden sie. Außerdem führen sie zu Keratinpfropfen, die folliculäre Öffnungen verstopfen. Die letzte Stufe der Läsion ist erreicht, wenn es zu einer Inaktivierung der betreffenden Hautpartie, Atrophie und Narbenbildung kommt (siehe Abb. 1), was zu permanentem Haar ausfall führen kann (siehe Abb. 2). Zu den ungewöhnlichen Manifestationen des diskoiden Lupus erythematodes zählen hypertrophische oder verruköse Läsionen an Armen und Fingern. Diese Merkmale treten nicht unbedingt bei allen Läsionen auf.

Nach der Diagnose sollte der Patient an eine dermatologische Facheinrichtung überwiesen werden.

4 Nachsorge

Grundsätzlich sollten die Patienten über die Wichtigkeit von Sonnenschutz und deren Einfluss auf die Prognose informiert werden. Außerdem sollte den Patienten eine Raucherentwöhnung angeraten werden, da das Rauchen die Wirksamkeit bestimmter Medikamente beeinträchtigt.

Die Behandlung von Patienten mit diskoidem Lupus erythematodes sollte durch regelmäßige Arztbesuche begleitet werden, da die Behandlung normaler-



Abbildung 1. Chronische Läsion bei diskoidem Lupus erythematodes mit Narbenbildung.



Abbildung 2. Durch Narbenbildung bedingter Haarausfall bei diskoidem Lupus erythematoses.

weise erst nach mehreren Wochen oder Monaten Wirkung zeigt. Im Rahmen der Kontrolluntersuchung sollte der Arzt neu entstandene Symptome dokumentieren, damit das Risiko einer systemischen Ausbreitung der Erkrankung rechtzeitig erkannt wird. Der sogenannte SADDLE-Score (Score of Activity and Damage) drückt anhand eines zuverlässigen Bewertungssystems aus, wie weit die Krankheit fortgeschritten ist [4]. Im Rahmen einer jährlichen Routinelaboruntersuchung sollten insbesondere das Blutbild, die Nierenfunktion und die Urinwerte überprüft werden. Weitere Antikörper-Tests sind erst bei veränderten Symptomen erforderlich.

Bei frühzeitiger Behandlung von durch diskoiden Lupus erythematoses bedingten Läsionen können Narbenbildung und Atrophie verhindert werden; andernfalls sind permanente folliculäre Defekte und Hautdefekte nicht auszuschließen. Ein systemisches Fortschreiten der Erkrankung ist selten, kann aber ggf. zu lebensbedrohlichen Folgezuständen führen. In einigen seltenen Fällen können sich bösartige Geschwülste bilden — neue Tumoren innerhalb inaktiver Läsionen sollten also entfernt werden.

Trotz möglicher Einstellungen (das schwerwiegendste Langzeitproblem dieser Erkrankung) und möglicher anhaltender Schmerzen in manchen Läsionen ist die Prognose in Bezug auf Mortalität bei diskoidem Lupus erythematoses gut.

5 Therapie

Die Ziele der Behandlung von diskoidem Lupus erythematoses sind eine Verbesserung des Aussehens, die Behandlung bestehender Läsionen, das Verhindern zusätzlicher Narben und prophylaktische Maßnahmen gegen die Bildung neuer Läsionen. Die Standardbehandlung beinhaltet Sonnenschutz, Medikamente mit Kortikosteroiden zur Behandlung von Läsionen sowie Antimalariamittel, falls eine systemische Behandlung erforderlich ist.

5.1 Sonnenschutz

Grundsätzlich ist der erste Schritt bei der Behandlung eines diskoiden Lupus erythematoses der Schutz der Haut vor ultraviolettem Licht, d. h. sowohl vor UVA- als auch vor UVB-Strahlen. Während eine verringerte Aktivität zwischen 10 und 16 Uhr, wenn die UV-Strahlung am stärksten ist, bei einigen Patienten schon ausreichend sein kann, benötigen andere durch ihre stark ausgeprägte Lichtempfindlichkeit sowohl Sonnencreme als auch Sonnenschutzkleidung. Selbstverständlich sollte auch intensives künstliches Licht (z. B. im Solarium) gemieden werden. Zusätzliche kosmetische Maßnahmen wie Perücken und Make-up zur Verdeckung auffallender Narben können einigen Patienten helfen.

5.2 Kortikosteroide

Kortikosteroide wirken entzündungshemmend und unterdrücken verschiedene Komponenten im Immunsystem des Patienten. Sie reduzieren die Bildung und Stärkung von Entzündungszellen wie eosinophile Leukozyten, Mastzellen und T-Lymphozyten. Kortikosteroide werden meist auf die Haut aufgetragen und seltener direkt in die Läsion injiziert (je nach persönlichen Umständen). Die Tagesdosis an Kortikosteroiden sollte beschränkt sein, um eine systemische Toxizität zu vermeiden und die Gefahr einer lokalen Atrophie zu verringern. In manchen Fällen wurde auch eine positive Wirkung von topisch appliziertem Tacrolimus beobachtet.

5.3 Antimalariamittel

Ist zur Behandlung des diskoiden Lupus erythematoses ein systemischer Wirkstoff erforderlich, ist von allen Malariamitteln Hydroxychloroquin das immunomodulatorische Medikament der Wahl (sowie Chloroquin als Second-line-Medikament). Sowohl Chloroquin als auch Hydroxychloroquin schränken komplementabhängige Antigen-Antikörper-Reaktionen ein und hemmen sowohl die Chemotaxis eosinophiler Leukozyten als auch die Fortbewegung neutrophiler Leukozyten. Die Wirksamkeit dieser Medikamente wird durch aktives und passives Rauchen beeinträchtigt.

5.4 Operative Eingriffe

Bei einigen Patienten kann die Exzision vernarbter Läsionen erforderlich sein, um insbesondere Entstellungen durch starke Narbenbildung entgegenzuwirken. Der Eingriff kann entweder chirurgisch oder durch Laser-Therapie erfolgen. Beide Methoden können allerdings zu einer Reaktivierung inaktiver Läsionen führen. Daher ist es ratsam, vor Therapiebeginn zunächst eine kleine Hautpartie probeweise zu behandeln und zu prüfen, ob der diskoidale Lupus erythematodes aufflackert.

6 Diagnostische Tests

Grundsätzlich gibt es kein diagnostisches Instrument zur Feststellung des diskoiden Lupus erythematodes, das sich für alle Patienten eignet. Vielmehr kann für eine positive Diagnosestellung eine Kombination aus serologischen Tests und immunopathologischen sowie histologischen Methoden genutzt werden.

Die üblichen serologischen Tests können beispielsweise antinukleäre Antikörper (ANA) nachweisen, die in rund 35 % aller Patienten mit diskoidem Lupus erythematodes vorhanden sind. Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Nachweises klar definierter Autoantikörper wie z. B. Anti-Ro/SS-A-Autoantikörper, Antinative-DNA-Antikörper (Doppelstrang-DNA oder nukleäre DNA) und Anti-Sm-Antikörper ist bei solchen Varianten von diskoidem Lupus erythematodes größer, die in Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen auftreten.

Kürzlich wurden Anti-Annexin-I-Antikörper als hilfreiche Methode zur Diagnose von diskoidem Lupus erythematodes entdeckt [5]. Andererseits sind Antinative-DNA-Antikörper und antinukleäre Antikörper charakteristische Indikatoren für Lupus erythematodes und kommen bei Patienten mit kutanem Lupus erythematodes (CLE) nur in geringer Konzentration vor.

Jüngsten Berichten zufolge sind Proteine der Ro-Gruppe spezifisch für intrazelluläre Reaktionen bei kutanem Lupus erythematodes und dem Sjögren-Syndrom [6]. Epidermale Keratinozyten läsionaler Haut weisen auf eine Hochregulierung von Ro52 im Zellkern und -plasma hin, v. a. in den an der Basalmembran anliegenden Schichten. Außerdem kommt das Protein in endothelialen und lymphozytischen Infiltraten in der Dermis vor. Heute gibt es monoklonale Antikörper (mAbs) gegen Ro52, die bei immunohistochemischen Tests zum Nachweis von kutanem Lupus erythematodes eingesetzt werden. Zum Nachweis von Antigenen in Patientensera wird normalerweise auf nachrangige Methoden wie den indirekten Immunfluoreszenztest (IIF), die Counter-Immunoelktrophorese (CIE) oder den heterologen Enzym-Immunoassay (ELISA) zurückgegriffen. Im Fall von Ro52 wird die Überexpression des Proteins durch immunosorbente Assays gemessen.

Abb. 3 zeigt eine schematische Darstellung der ELISA-Sandwich-Methode: Eine Pufferlösung mit monoklonalen Antikörpern gegen Ro52 wird auf eine Mikrotiterplatte gegeben, an der sie aufgrund von Ladungswechselwirkungen haftet (Abb.

3a), während die restliche freie Plastikoberfläche mit nichtreagierenden Proteinen blockiert wird. Anschließend wird ein Serum hinzugefügt (Abb. 3b), das den pathologischen Gehalt des Ro52-Proteins enthalten kann. Es bindet an die monoklonalen Antikörper und bildet Antigen-Antikörper-Komplexe (Abb. 3c). Nach einer Spülung (Abb. 3d) wird ein sekundärer Antikörper hinzugefügt, der an ein Enzym eines Nachweismoleküls gekoppelt ist (Abb. 3e). Dieses wird durch ein spezifisches Substrat aktiviert und es entsteht eine Farbreaktion, die sich photometrisch messen lässt (Abb. 3f).

Annexin I unterdrückt die Entstehung von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene und löst damit eine entzündungshemmende Reaktion aus. Der Anti-Annexin-I-Antikörper-Spiegel ist bei Patienten mit kutanem Lupus erythematodes signifikant höher als bei gesunden Versuchspersonen, v.a. bei Patienten mit diskoidem Lupus erythematodes. Die Antikörper können durch einen speziell auf Annexin I zugeschnittenen ELISA-Test nachgewiesen werden. Die Spezifität eines solchen Tests zur Diagnose von kutanem Lupus erythematodes liegt bei bis zu 95 % [5]. Eine Korrelation zwischen dem Verlauf der Erkrankung und dem Antikörperspiegel konnte bisher allerdings nicht hergestellt werden.

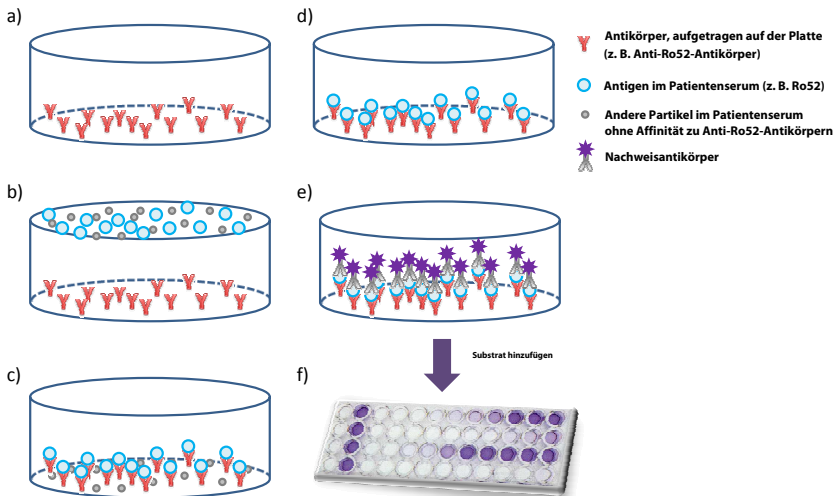


Abbildung 3. Schematische Darstellung der ELISA-Sandwich-Methode: a) Antikörper auf Mikrotiterplatte, b) Zugabe von Serum mit Zielantigenen, c) Entstehung von Antikörper-Antigen-Komplexen, d) Platte nach Spülung, nur Antikörper-Antigen-Komplexe bleiben haften, e) Zugabe des sekundären enzymgekoppelten Nachweisantikörpers, f) Mikrotiterplatte mit gefärbten, positiven Proben nach Zugabe eines Aktivierungssubstrats.

7 Testmethoden

Aufgrund der geringen Spezifität der beschriebenen serologischen Testmethoden zum Nachweis des diskoiden Lupus erythematoses ist deren diagnostischer Wert bis heute unklar. Nur die allerjüngsten Methoden, die auf bestimmte Moleküle wie Anti-Ro52-Antikörper und Anti-Annexin-I-Antikörper abzielen, zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität für die diskoidale Form des kutanen Lupus erythematoses. Da sie noch relativ neu sind, ist ihre Eignung für die tägliche Laborpraxis noch abzuwarten.

Die Untersuchung der klinischen Manifestationen der Erkrankung ist derzeit immer noch die effizienteste Methode zur Diagnose eines diskoiden Lupus erythematoses. Die Hautläsionen sind sehr typisch und unterscheiden sich deutlich von denen, die beim subakut kutanen Lupus erythematoses oder anderen Erkrankungen auftreten. In Verbindung mit der histologischen Auswertung der entnommenen Gewebeproben kann der behandelnde Arzt eine positive Diagnose stellen und durch serologische Untersuchungen den Krankheitsverlauf kontrollieren.

Literatur

- [1] Durosaro O, Davis MD, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965–2005: a population-based study. *Arch Dermatol* 2009; 145: 249–53.
- [2] Kuhn A, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: molecular and cellular basis of clinical findings. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 119–40.
- [3] Callen JP. Discoid Lupus Erythematosus. *Medscape*, 2011. (Accessed December 1, 2010, at <http://emedicine.medscape.com/article/1065529-overview>)
- [4] Wahie S, McColl E, Reynolds NJ, Meggitt SJ. Measuring disease activity and damage in discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1030–7.
- [5] Kretz CC, Norpo M, Abeler-Dörner L, et al. Anti-annexin 1 antibodies: A new diagnostic marker in the serum of patients with discoid lupus erythematosus. *Exp Dermatol* 2010; 19: 919–30.
- [6] Green J, Kim N, Kirsner S. Defining Ro Positivity. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1848.