

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

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

ThermoFisher
S C I E N T I F I C

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

Subakut kutaner Lupus erythematoses

Thomas Werfel

1 Einleitung

Der subakut kutane Lupus erythematoses ist eine Lichtdermatose und gilt als eine Form des kutanen Lupus erythematoses. Er kann in Verbindung mit anderen Erkrankungen wie z. B. dem systemischen Lupus erythematoses, dem Sjögren-Syndrom, rheumatoider Arthritis und bei Patienten mit Defizienzen in der zweiten Komponente des Komplementsystems (C2d) auftreten. Außerdem kann er auch durch bestimmte photosensibilisierende Medikamente ausgelöst werden.

Der subakut kutane Lupus erythematoses tritt bevorzugt bei weißen Frauen auf (Verhältnis von 4 : 1 gegenüber Männern) und kommt bei ca. 50 % der Patienten mit systemischem Lupus erythematoses vor. Die Prävalenz des systemischen Lupus erythematoses liegt zwischen 17 und 48 Fällen je 100.000 Einwohnern mit einer Prädisposition zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr [1].

Der subakut kutane Lupus erythematoses kann in Verbindung mit diskoidem Lupus erythematoses auftreten und zu einer Kleingefäßvaskulitis führen. Die Hautläsionen heilen meist ohne Narbenbildung ab, es tritt keine Atrophie auf, jedoch kann unter Umständen eine teilweise Depigmentierung zurückbleiben. Bei Patienten mit subakut kutanem Lupus erythematoses sind in der Regel dieselben Kriterien, die auch zur Klassifizierung des systemischen Lupus erythematoses angewendet werden, positiv, eine serologische Analyse kann bei der Diagnosefindung hilfreich sein. Bei Patienten mit subakut kutanem Lupus erythematoses können verschiedene humane Leukozytenantigene (HLA) vorkommen: HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DRw52 und HLA-DQ1; außerdem sind Anti-Ro/SSA-Antikörper mit dem subakut kutanen Lupus erythematoses assoziiert. Diese Faktoren manifestieren sich klinisch in einer Autoimmunreaktion, die zu einer Apoptose der Keratinozyten führt.

Die Prognose beim subakut kutanen Lupus erythematoses ist in der Regel günstiger als bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses, da die Krankheit milder verläuft. In bestimmten Fällen kann jedoch eine vollständige systemische Manifestation auftreten und Endorganversagen ist möglich.

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

Histologie
<ul style="list-style-type: none"> - Atrophie der Epidermis - Entzündliche Zellinfiltrate: <ul style="list-style-type: none"> - um Blutgefäße, - um Appendixstrukturen und - unterhalb der Epidermis. - vakuoläre Veränderungen der Basalzellschicht
Serologie
<ul style="list-style-type: none"> - Antinukleäre Antikörper - Anti-native DNA (Doppelstrang-DNA oder nDNA) - Anti-Ro/SSA-Autoantikörper: <ul style="list-style-type: none"> - 90 % bei Patienten mit anulärem subakut kutanem Lupus erythematoses - 80–85 % bei papulosquamösem subakut kutanem Lupus erythematoses - > 95 % bei Patienten mit C2d-Defizienz, Sjögren-Syndrom und Vaskulitis - > 90 % Kindern mit neonatalem Lupus erythematoses und - 70–80 % bei Fällen von medikamenteninduziertem subakut kutanem Lupus erythematoses. - Anti-La/SSB-Antikörper in < 70 % der Fälle

2 Fachärztliche Diagnostik

Die Diagnose eines subakut kutanen Lupus erythematoses wird hauptsächlich anhand der Krankengeschichte des Patienten (z. B. lichtverstärkende Faktoren, Hormone als mögliche Auslöser, Familienanamnese), einer sorgfältigen klinischen Evaluierung der vorgestellten Hautsymptomatik, histologischer Befunde und serologischer Marker wie ANA, Ro/SSA- und/oder La/SSB-Antikörpern gestellt. Die mit dem subakut kutanen Lupus erythematoses assoziierten histopathologischen und serologischen Befunde sind in Tabelle 1 dargestellt. Eine ausführliche Beschreibung der Laboruntersuchungen folgt in den Abschnitten „Diagnostische Tests“ und „Testmethoden“.

Für die Diagnose eines subakut kutanen Lupus erythematoses kann es außerdem hilfreich sein, den Lupusbandtest (LBT) durchzuführen, bei dem durch Biopsie entnommene Gewebeproben von läSIONALER und nicht-läSIONALER Haut mit-

einander verglichen werden. Befallene Proben weisen typischerweise Immunglobulinablagerungen und Komplementfaktoren in den Übergangszonen zwischen Dermis und Epidermis auf. In ca. 90 % der Fälle zeigen die von Patienten mit subakut kutanem Lupus erythematodes entnommenen Proben läSIONALER Haut eine positive direkte Immunfluoreszenz. Beim systemischen Lupus erythematodes ist der Lupusbandtest sowohl bei befallener als auch bei nicht befallener Haut positiv, während beim subakut kutanen Lupus erythematodes nicht befallene Hautproben nicht fluoreszieren. Dieser Test ist jedoch nicht geeignet, um zwischen verschiedenen Formen des kutanen Lupus erythematodes zu unterscheiden. Er ist nicht spezifisch für den diskoiden Lupus erythematodes, kann aber die Notwendigkeit weiterer diagnostischer Tests indizieren [2].

Der subakut kutane Lupus erythematodes kann Anämien, Leukopenie oder Thrombozytopenie verursachen, die durch ein großes Blutbild festgestellt werden können. Zusätzlich können entzündliche Hautreaktionen unter Umständen zu einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) führen, während die Komplementkonzentration oft erniedrigt ist; einige Patienten weisen auch einen positiven Rheumafaktor-Befund auf. Eine Nierenbeteiligung beim subakut kutanen Lupus erythematodes kann mittels Urinuntersuchung abgeklärt werden, wobei Erythrozyten- und/oder Leukozytenzylinder im Urin auf eine solche Beteiligung hinweisen.

Eine Photoprovokation unbeteiligter Haut durch Dermatologen kann bei unklaren Fällen die Diagnose eines subakut kutanen Lupus erythematodes klären.

3 Anforderungen an den Hausarzt

Der subakut kutane Lupus erythematodes manifestiert sich hauptsächlich in der Haut, bei ungefähr der Hälfte der Patienten können jedoch auch die Gelenke betroffen sein. In diesen Fällen sind typischerweise die kleinen Gelenke in einem symmetrischen Muster betroffen. In seltenen Fällen (< 2 %) kann sich eine Arthritis entwickeln. Die Krankheit kann außerdem mit Müdigkeit sowie Trockenheit der Mundhöhle und Augen einhergehen und es können für den systemischen Lupus erythematodes charakteristische Symptome wie neurologische oder renale Beteiligung, Perikarditis und Pleuritis auftreten. Bei Auftreten von Hautläsionen, die typisch für den subakut kutanen Lupus erythematodes sind, sollte die Anamnese daher diese Faktoren einschließen.

Die Hautläsionen manifestieren sich zunächst in Form eines papulären Ausschlags mit photosensitiver Verteilung, der je nach Exposition und Jahreszeit stärker oder schwächer ausgeprägt sein kann. Im Lauf der Erkrankung wachsen die Läsionen, verschmelzen miteinander und können sich zu zwei verschiedenen Formen von Hautdefekten herausbilden: dem papulosquamösen oder dem anulären Typ. Der papulosquamöse Typ kann mit einer Psoriasis (Abb. 1b) verwechselt werden, während der anuläre Typ unter Umständen einem Erythema anulare





Abbildung 1. a) Anuläre Läsionen und b) Papulosquamöse Läsionen des subakut kutanen Lupus erythematoses.

centrifugum (Abb. 1a) ähnelt. Die meisten Patienten weisen eine Tendenz zum einen oder anderen Typ auf, es können jedoch weitere, für den diskoiden Lupus erythematodes typische Läsionen vorkommen. Zusätzlich können auch die unspezifischen Hautveränderungen des Lupus erythematodes auftreten: ischämische Veränderungen der distalen Fingerspitzen, Livedo reticularis, leukoplakische oder ulzeröse Schleimhautläsionen, palpable Purpura oder Urtikaria. Ein wichtiger klinischer Befund, der diese Form von Läsion von anderen mit kutanem Lupus erythematodes assoziierten Formen wie dem diskoiden Lupus erythematodes unterscheidet, ist die Tatsache, dass die Läsionen bei Patienten mit subakut kutanem Lupus erythematodes nicht vernarben oder atrophieren.

Verschiedene seltene Subtypen des subakut kutanen Lupus erythematodes wie der tumide Lupus erythematodes, mit dem Sjögren-Syndrom assoziierter subakut kutaner Lupus erythematodes und Erythema-multiforme-artige Läsionen in Verbindung mit diskoidem Lupus erythematodes wurden beschrieben. Ob diese Varianten eigenständige Entitäten oder Folgen des subakut kutanen Lupus erythematodes selbst sind, ist unklar.

Wichtig ist, dass alle Ärzte, die Anti-Ro/SSA- oder Anti-La/SSB-positive Schwangere behandeln, die Entität des neonatalen Lupus erythematodes kennen. Der neonatale Lupus erythematodes ist eine seltene, mit maternalen Autoantikörpern assoziierte Erkrankung, für die kutane, kardiale, hepatische, hämatologische, neurologische und pulmonale Beteiligung charakteristisch ist. Bei den meisten betroffenen Säuglingen manifestieren sich im ersten Lebensmonat anuläre Hautveränderungen. Ein neonataler Lupus erythematodes, der das Herz betrifft, wird meist durch körperliche Untersuchung nach der Geburt festgestellt, kann aber auch bereits intrauterin durch eine Ultraschalluntersuchung erkannt werden.

4 Nachsorge

Ganz allgemein sollten die Patienten über die Bedeutung von Sonnenschutzmaßnahmen und deren Einfluss auf die Prognose belehrt werden. Sie sollten außerdem darin geschult werden, die Symptome des systemischen Lupus erythematodes zu erkennen, da das Auftreten solcher Symptome ein Überdenken der Therapie erforderlich macht.

Patienten mit subakut kutanem Lupus erythematodes sollten in regelmäßigen Abständen nachuntersucht werden, da der Behandlungserfolg je nach Person und verabreichtem Medikament variiert. Veränderungen der Therapie sollten erst nach ausreichend langer Beobachtung und Nachsorge vorgenommen werden.

Ein- oder zweimal pro Jahr sollte eine Untersuchung erfolgen, die ein großes Blutbild, die Überprüfung der Nierenfunktion sowie eine Urinanalyse beinhaltet. Einige Patienten mit subakut kutanem Lupus erythematodes weisen außerdem einen Vitamin D-Mangel auf und benötigen eventuell regelmäßige Substitution. Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes als Begleiterkrankung kann

eine regelmäßige Bestimmung der Titer von antinukleären Antikörpern (ANA) und Anti-dsDNA-Antikörpern als Prädiktor für den Verlauf der Krankheit sinnvoll sein.

Ohne systemischen Lupus erythematodes haben Patienten in der Regel eine günstige Prognose ohne dauerhafte Hautveränderungen außer gelegentlich zurückbleibender Depigmentierung. Eine Spontanremission ist möglich, jedoch ist ein chronischer, schubweiser Verlauf mit Exazerbation im Frühjahr oder Sommer typischer. In seltenen Fällen geht die Störung in eine schwere systemische Form über, bei der lebensbedrohliche Folgeerkrankungen auftreten können.

5 Behandlung

Die durch subakut kutanen Lupus erythematodes verursachten Läsionen befinden sich meist an exponierten Bereichen der Haut, werden eventuell als entstellend empfunden und wirken sich negativ auf die Lebensqualität des Patienten aus. Daher ist das primäre Ziel, das Erscheinungsbild zu verbessern und die Entstehung weiterer Läsionen zu verhindern. Zur Behandlung von lokalen Manifestationen der Erkrankung werden topische Kortikosteroide und Calcineurinantagonisten eingesetzt. Den meisten von subakut kutanem Lupus erythematodes betroffenen Patienten werden außerdem Antimalariamittel verabreicht. In schwereren Fällen werden systemische Immunsuppressiva eingesetzt.

5.1 Sonnenschutz

Grundsätzlich ist der erste Schritt bei der Behandlung von subakut kutanem Lupus erythematodes der Schutz der Haut vor ultraviolettem (UV-) Licht. Manchen Patienten hilft schon eine verringerte Aktivität zu den besonders UV-belasteten Zeiten zwischen 10 und 16 Uhr, andere benötigen dagegen durch ihre stark ausgeprägte Lichtempfindlichkeit Sonnenschutzmittel oder schützende Kleidung. Selbstverständlich sollte auch intensives künstliches Licht (z. B. im Solarium) gemieden werden. In der Regel sind keine weiteren kosmetischen Maßnahmen notwendig.

5.2 Kortikosteroide

Kortikosteroide und topische Calcineurinantagonisten wirken entzündungshemmend und regulieren verschiedene Komponenten im Immunsystem des Patienten herunter. Die Vermehrung und Rekrutierung von Entzündungszellen wie eosinophile Leukozyten, Mastzellen und T-Lymphozyten wird durch die Behandlung mit Kortikosteroiden reduziert. Kortikosteroide und Calcineurinantagonisten (z. B. Tacrolimus) können zur Behandlung einzelner Läsionen topisch angewendet werden.

5.3 Antimalariamittel

In den meisten Fällen ist (Hydroxy-)Chloroquin das immunmodulatorische Medikament erster Wahl. Antimalariamittel schränken komplementabhängige Antigen-Antikörper-Reaktionen ein und hemmen sowohl die Chemotaxis eosinophiler Leukozyten als auch die Fortbewegung neutrophiler Leukozyten. Bei refraktärem kutanen Lupus erythematodes kann (Hydroxy-)Chloroquin mit Mepacrin (Quinacrin) kombiniert werden.

5.4 Immunsuppressiva

Bei Exazerbationen der Erkrankung können zusätzlich systemische Steroide angewendet werden. In der Langzeittherapie von schweren Formen des subakut kutanen Lupus erythematodes haben sich Azathioprin, Mycophenatmofetil, Cyclophosphamid, Ciclosporin und Methotrexat bewährt.

6 Diagnostische Tests

Die bei der Diagnosestellung hilfreichsten serologischen Tests umfassen u. a. den Nachweis von ANA, Anti-Ro/SSA- und Anti-La/SSB-Autoantikörpern und Anti-nativer DNA (Doppelstrang-DNA oder nukleäre DNA). Die meisten Patienten mit subakut kutanem Lupus erythematodes weisen positive Befunde für Anti-Ro-Autoantikörper auf, mit je nach spezifischer Variante und Eigenschaften des Patienten geringfügigen Unterschieden bei den Expressionsraten (Tabelle 1). Anti-Ro-Antikörper kommen außerdem bei anderen Typen des kutanen Lupus erythematodes wie dem diskoiden Lupus erythematodes weniger häufig vor und können zur Unterscheidung zwischen subakut kutanem Lupus erythematodes und diskoidem Lupus erythematodes herangezogen werden. Ansonsten sind humane Leukozytenantigene mit dem subakut kutanen Lupus erythematodes assoziiert worden, insbesondere HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DRw52 und HLA-DQ1 [3, 4]. Die HLA-Typisierung ist jedoch in der klinischen Routinediagnostik des subakut kutanen Lupus erythematodes nicht etabliert.

Anti-Ro-Antikörper können mittels verschiedener Immunoassays auf der Basis rekombinanter Autoantigene oder mittels indirekter Immunfluoreszenz (IIF) bestimmt werden. In der IIF werden mitotisch aktive, humane epitheliale Krebszelllinien (HEp-2-Zellen) eingesetzt, in die durch Transfektion multiple Kopien der spezifischen DNA-Sequenz, die die Information des Ro-Autoantigens trägt, eingebracht wurden. Circa 15–20 % dieser Zellen überexprimieren das Antigen, sodass sich Anti-Ro-Autoantikörper an Zellkerne binden und stabile Antigen-Antikörper-Komplexe bilden können. Nach der Waschung werden die Zellen mit einem Anti-human-Antikörper, der mit Fluorescein gekoppelt ist, inkubiert. Dieser dreiteilige Komplex kann durch Fluoreszenzmikroskopie sichtbar gemacht werden. Positive Proben geben apfelgrüne Fluoreszenz mit einem

Fluoreszenzmuster ab, das für die spezifische nukleäre Antigen-Verteilung in den Zellen charakteristisch ist. Bei für Anti-Ro-Antikörper negativen Proben zeigt der Zellkern kein klar erkennbares Fluoreszenzmuster; die für Anti-Ro-Antikörper positiven Proben färben sich wie folgt: in Interphase-Zellen ergibt sich eine starke nukleäre und gesprenkelte Färbung bei Ro-positiven Zellen (Abb. 2), während Metaphase-Zellen keine Färbung in der chromosomalen Region, sondern eine variable Färbung außerhalb der chromosomalen Region zeigen [5].

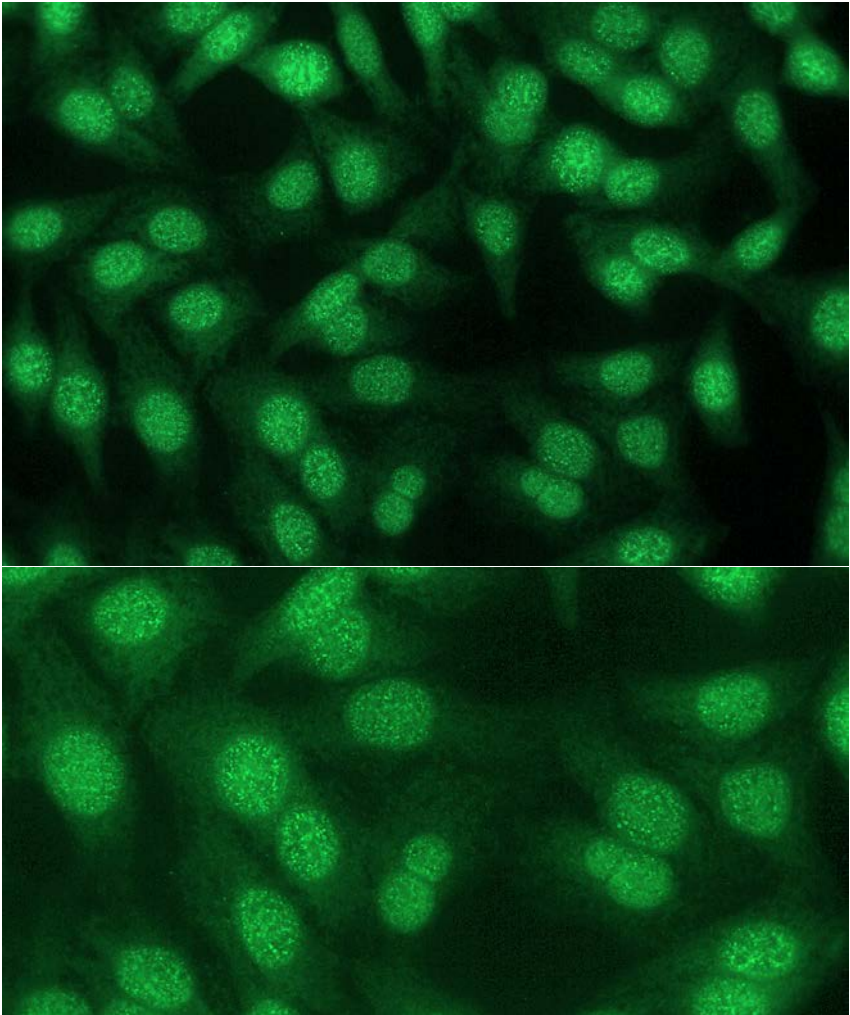


Abbildung 2. Indirekte Immunfluoreszenz von Zellen, die für Anti-Ro-Autoantikörper positiv sind. Zellen zeigen ein charakteristisches gesprenkeltes Fluoreszenzmuster.

7 Testmethoden

Die effektivsten serologischen Tests zur Diagnose von subakut kutanem Lupus erythematoses sind Immunoassays zum Nachweis von Anti-Ro-Autoantikörpern.

Für die Diagnose von diskoidem Lupus erythematoses ist weiterhin die körperliche Untersuchung der Haut des Patienten auf die klinischen Manifestationen der Erkrankung üblich. Die Hautläsionen sind sehr charakteristisch und unterscheiden sich deutlich von denen, die beim diskoiden Lupus erythematoses oder anderen Erkrankungen auftreten. In Verbindung mit der histologischen Auswertung der Gewebebiopsien 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] Callen JP. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. *Medscape*, 2011. (Accessed October 7, 2011 at <http://emedicine.medscape.com/article/1065657-overview>)
- [3] Bossuyt X, Frans J, Hendrickx A, et al. Detection of Anti-SSA Antibodies by Indirect Immunofluorescence. *Clin Chem* 2004; 50: 2361–9.
- [4] Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus* 2010; 19: 1050–70.
- [5] Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Photosensitivity, phototesting, and photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 1036–46.