

Diagnostik bullöser Autoimmundermatosen

Diagnosis of Autoimmune Blistering Skin Disease



R. Eming

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

VNR

2760512013141211764

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344778>
Akt Dermatol 2013; 39: 400–410
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Rüdiger Eming
Klinik für Dermatologie
und Allergologie
Universitätsklinikum Gießen
und Marburg GmbH
Standort Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg
eming@med.uni-marburg.de

Lernziele

- ▼
- ▶ Klinische Charakteristika
- ▶ Diagnostische Untersuchungen
- ▶ Serologische Verlaufparameter

Einleitung

▼
Bullöse Autoimmundermatosen sind seltene, häufig schwere und chronisch verlaufende Erkrankungen, die sich an Haut und Schleimhäuten durch bullös erosive Substanzdefekte manifestieren (◉ **Abb. 1**) [1]. Die frühzeitige Diagnosestellung dieser klinisch heterogenen Erkrankungen besitzt daher einen hohen klinischen Stellenwert, auch im Hinblick auf die Notwendigkeit einer zügig einzuleitenden Therapie. Die klinische Verdachtsdiagnose einer bullösen Autoimmundermatose wird durch die histologische Untersuchung sowie durch die Detektion gewebegebundener Autoantikörper mittels direkter Immunfluoreszenz an einer perilesional entnommenen Gewebeprobe bestätigt. Der Nachweis zirkulierender Autoantikörper im Patientenserum wird durch die indirekte Immunfluoreszenzmikroskopie anhand verschiedener Gewebesubstrate bzw. durch weitere immunserologische Untersuchungsverfahren, u.a. ELISA und Immunoblot, geführt [2]. Unter Verwendung von rekombinant hergestellten bzw. aufgereinigten nativen Autoantigenen werden immunserologische Untersuchungsverfahren zur Konfirmationsdiagnostik bzw. als Verlaufparameter eingesetzt. Mit Ausnahme der Dermatitis herpetiformis Dühring sind bullöse Immundermatosen durch den Nachweis von IgG- oder seltener auch IgA-Autoantikörpern gekennzeichnet, die gegen Adhäsionsstrukturen epidermaler Keratinozyten bzw. gegen distinkte Adhäsionsmoleküle der dermoepidermalen Junctionszone gerichtet sind, [3,4]. Eine orientierende Klassifizierung der bullösen Autoimmundermatosen unterscheidet zwischen Erkrankungen, denen ein intraepidermaler Adhäsionsverlust zugrunde liegt, und der Gruppe von

Erkrankungen, die einen subepidermalen Adhäsionsverlust aufweisen (◉ **Tab. 1**).

Die klinische Verdachtsdiagnose einer bullösen Autoimmundermatose wird durch die histologische Untersuchung sowie durch die Detektion gewebegebundener Autoantikörper mittels direkter Immunfluoreszenz bestätigt.

Diagnostik

▼ Histologische Untersuchungen

Durch die histopathologische Untersuchung einer lesional entnommenen Gewebeprobe ist bei Vorliegen einer bullösen Autoimmundermatose die prinzipielle Zuordnung in eine der o.g. Erkrankungsgruppen möglich, d.h. entweder der Pemphigusgruppe mit intraepidermale Adhäsionsverlust oder der Gruppe mit subepidermaler Spaltbildung (Pemphigoide, Epidermolysis Bullosa Acquisita, Dermatitis Herpetiformis Dühring). Der Histopathologie kommt im Rahmen der Diagnostik bullöser Autoimmundermatosen daher eine primär orientierende Funktion zu [2].

Pemphiguserkrankungen

Erkrankungen der Pemphigusgruppe liegt ein Adhäsionsverlust epidermaler Keratinozyten zugrunde [5, 6]. Bei der klinisch häufigsten Variante, dem Pemphigus vulgaris, zeigt sich charakteristischerweise eine Akantholyse in basalen bzw. suprabasalen Schichten der Epidermis. Dabei bleiben die basalen Keratinozyten meist an der Basalmembran haften (sog. Grabsteinmuster). In frühen, d.h. in klinisch präbullösen Phasen der Erkrankung, kann sich histologisch eine eosinophile Spongiose zeigen. Zusätzlich kann sich ein gering ausgeprägtes perivaskulär lokalisiertes Rundzellinfiltrat betont im oberen dermalen Gefäßplexus zeigen. Die auf die Haut beschränkte klinische Variante des Pemphigus foliaceus zeigt eine superfizielle, subkorneal lokalisierte Spaltbildung. Die seltene Variante des paraneoplasti-



Abb. 1 Klinik bullöser Autoimmundermatosen. Multiple pralle Blasen auf erythematösem Grund und Erosionen, stellenweise krustös belegt, kennzeichnen das bullöse Pemphigoid (**a**); multiple, stellenweise weißlich belegte Erosionen der bukkalen Schleimhaut beim Pemphigus vulgaris (**b**); großflächige, nässend und bakteriell superinfizierte Erosionen bei einer Patientin mit mukokutanem Pemphigus vulgaris (**c**); eine Patientin mit Pemphigoid gestationis weist multiple erythematöse, urtikarielle Papeln und Plaques vereinzelt mit zentraler Erosion auf (**d**); ein Patient mit langjähriger Anamnese einer mechano-bullösen Variante einer Epidermolysis bullosa acquisita zeigt an mechanisch belasteten Hautarealen eine ausgeprägte Hautfragilität, multiple Erosionen und den Verlust der Adnexstrukturen (**e**); multiple herpetiform angeordnete Vesiculae und Seropapeln betont an den Streckseiten der Extremitäten bei der Dermatitis herpetiformis Duhring (**f**).

schen Pemphigus ist durch eine histologisch deutlich ausgeprägtere Entzündungsreaktion (*interface dermatitis*) im dermoepidermalen Übergang mit einem lichenoiden Entzündungsinfiltrat und einer vakuolären Degeneration der basalen Keratinozyten charakterisiert [7]. Die beiden klinischen Varianten des IgA-Pemphigus, die intra-epidermale neutrophile Dermatose (IEN) und die subkorneale pustulöse Dermatose (SPD), sind histopathologisch durch eine intra-epidermale Infiltration bzw. eine subkorneal lokalisierte Ansammlung von neutrophilen Granulozyten meist ohne Akantholyse gekennzeichnet [8].

Erkrankungen der Pemphigusgruppe liegt ein Adhäsionsverlust epidermaler Keratinozyten zugrunde.

Erkrankungen mit supepidermalem Adhäsionsverlust

Die Gruppe der Pemphigoiderkrankungen ist histopathologisch durch einen subepidermalen Adhäsionsverlust gekennzeichnet. Die häufigste Erkrankung, das bullöse Pemphigoid (BP), weist überwiegend eosinophile und neutrophile Granulozyten im Lumen der subepidermal lokalisierten Blase auf. Im oberen Corium zeigt sich ein gemischtzelliges Infiltrat mit unterschiedlicher Ausprägung eosinophiler aber auch neutrophiler Granulozyten. In der präbullösen Phase des bullösen Pemphigoids zeigt sich histopathologisch eine Spongiose mit überwiegend eosinophilen Granulozyten und Ödem im oberen und mittleren Corium [9]. Ein vergleichbares histopathologisches Bild weist das Pemphigoid gestationis auf. Während die lineare IgA-Dermatose ein histologisch eher uncharakteristisches Bild aufweist, zeigt sich bei der ebenfalls mit subepidermaler Blasenbildung einhergehenden Epidermolysis bullosa acquisita ein überwiegend aus neutrophilen Granulozyten sowie mononukleären Zellen bestehendes, ausgeprägtes entzündliches Infiltrat im Bereich der dermoepidermalen Junktionszone [10]. Die mit der glutensensitiven Enteropathie assoziierte Dermatitis herpetiformis Dühring ist durch Papillenabszesse sowie ein dermales Entzündungsinfiltrat bestehend aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten gekennzeichnet [11].

Die Gruppe der Pemphigoiderkrankungen ist histopathologisch durch einen subepidermalen Adhäsionsverlust gekennzeichnet; am häufigsten tritt das bullöse Pemphigoid (BP) auf.

Direkte Immunfluoreszenz

▼ Eine wesentliche diagnostische Untersuchung bei den bullösen Autoimmundermatosen stellt der Nachweis gewebegebundener Autoantikörper mittels der direkten Immunfluoreszenz dar (☉ **Tab. 1**). Aufgrund der Lokalisation der unterschiedlichen Autoantigene ergeben sich spezifische Fluoreszenzmuster, die in Zusammenschau mit der Klinik und dem histopathologischen Korrelat eine Einordnung der bullösen Autoimmundermatose in eine Erkrankung der Pemphigusgruppe bzw. eine Erkrankung mit subepidermaler Spaltbildung erlauben [2]. Die Gewebeprobe für die direkte Immunfluoreszenzuntersuchung sollte in direkter Umgebung (perilesional) einer akut entstandenen bullösen Läsion entnommen werden.

Pemphiguserkrankungen

Mit Ausnahme des IgA-Pemphigus lassen sich bei den übrigen klinischen Varianten, d. h. Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus und dem paraneoplastischen Pemphigus Autoantikörper der IgG-Klasse an der Oberfläche der epidermalen Keratinozyten in Form eines interzellulären Fluoreszenzmusters nachweisen (☉ **Abb. 2b**). Die Betonung eines eher basal, suprabasal betonten Fluoreszenzmusters beim Pemphigus vulgaris im Gegensatz zu einer eher subkorneal lokalisierten Fluoreszenz beim Pemphigus foliaceus lässt sich anhand der direkten Immunfluoreszenz nicht immer klar nachweisen. Aufgrund der ausgeprägt polyklonalen Autoantikörperreaktivität beim paraneoplastischen Pemphigus lässt sich bei dieser Erkrankung zusätzlich noch eine bandförmige Ablagerung von IgG-Autoantikörpern und Komplementfaktor C3 im Bereich der Basalmembranzone nachweisen [7]. Beim IgA-Pemphigus zeigen sich entsprechend interzelluläre Ablagerungen von IgA-Autoantikörpern [8].

Erkrankungen mit subepidermalem Adhäsionsverlust

Die Erkrankungen dieser Gruppe, d. h. bullöses Pemphigoid, Pemphigoid gestationis, Schleimhautpemphigoid, anti-Laminin- γ 1-Pemphigoid sowie Epidermolysis bullosa acquisita weisen in der direkten Immunfluoreszenz IgG-Autoantikörper sowie den Komplementfaktor C3 in linearer bzw. granulärer Ablagerung im Bereich der dermoepidermalen Junktionszone auf (☉ **Abb. 2a**). Eine weitere Differenzierung dieser verschiedenen Entitäten ist lediglich anhand des Befundes der direkten Immunfluoreszenz nicht möglich. Eine aktuelle Studie, in der direkte Immunfluoreszenzpräparate von 9 Patienten mit einem Schleimhautpemphigoid untersucht worden sind, konnte eine genauere Identifizierung des Schleimhautpemphigoids anhand des Fluoreszenzmusters von IgG-Autoantikörpern im Bereich der Basalmembranzone demonstrieren [12]. In



Tab. 1 Histologie, direkte und indirekte Immunfluoreszenz bullöser Autoimmundermatosen.

Erkrankung	Histopathologie	DIF	IIF
<i>Pemphigusgruppe</i>			
Pemphigus vulgaris	intraepidermale Spaltbildung; suprabasale Akantholyse	interzellulär IgG und Komplementfaktor C3	Affenösophagus: interzellulär IgG
Pemphigus foliaceus	intraepidermale Spaltbildung; subcorneale Akantholyse		
Paraneoplastischer Pemphigus	suprabasale Spaltbildung; lichenoid interface dermatitis, vakuoläre Degeneration der basalen Keratinozyten	interzellulär IgG und Komplementfaktor C3; an der BMZ ggf. linear IgG und C3	Ratten-, Affenurothel: interzellulär IgG Affenösophagus: interzellulär IgG
<i>IgA-Pemphigus</i>			
IEN	intraepidermaler Neutrophilenabszess; meist keine Akantholyse	interzellulär IgA und C3	Affenösophagus: interzellulär IgA
SPD	subcorneale Infiltration von neutrophilen Granulozyten; meist keine Akantholyse		
<i>Subepidermaler Adhäsionsverlust</i>			
Bullöses Pemphigoid	subepidermaler Adhäsionsverlust; neutrophilen- und eosinophilenreiches gemischtzelliges Infiltrat	linear an der BMZ Komplementfaktor C3, IgG und ggf. IgM, IgA	Affenösophagus: linear IgG NaCl-Splathaut: IgG linear epidermal
Schleimhautpemphigoid	subepidermale Spaltbildung; ggf. Fibrose		Affenösophagus: linear IgG NaCl-Splathaut: IgG linear epidermal und dermal
Pemphigoid gestationis	subepidermale Blasenbildung mit eosinophilen Granulozyten	linear an der BMZ Komplementfaktor C3 und IgG (IgA und IgM)	Affenösophagus: linear IgG NaCl-Splathaut: IgG linear epidermal
Anti-Laminin-γ1-Pemphigoid	subepidermale Spaltbildung	linear an der BMZ Komplementfaktor C3 und IgG	Affenösophagus: linear IgG NaCl-Splathaut: IgG linear dermal
Lineare IgA-Dermatose	subepidermale Blasenbildung mit neutrophilem Infiltrat	linear an der BMZ IgA	Affenösophagus: linear IgA NaCl-Splathaut: IgA linear epidermal oder dermal
Epidermolysis bullosa acquisita	subepidermale Blasenbildung mit neutrophilem Infiltrat	linear IgG und Komplementfaktor C3 an der BMZ	Affenösophagus: linear IgG NaCl-Splathaut: IgG (IgA) linear dermal
Dermatitis herpetiformis Duhring	subepidermale Spaltbildung mit neutro- und eosinophilen Infiltraten in den dermalen Papillenspitzen	Iranulär IgA und C3 in den Papillenspitzen und ggf. granulär IgA und C3 entlang der BMZ	Affenösophagus: IgA Endomysium

dieser Untersuchung ermöglichte die Kombination des genauen Fluoreszenzmusters der direkten Immunfluoreszenz mit dem Befund der indirekten Immunfluoreszenz eine Differenzierung zwischen dem Schleimhautpemphigoid mit anti-Laminin-332-IgG-Autoantikörpern von klinischen Differenzialdiagnosen wie der Epidermolysis bullosa acquisita [12]. Bei der linearen IgA-Dermatose zeigen sich hingegen lineare Ablagerungen von IgA-Autoantikörpern an der Basalmembranzzone. Der Befund bei der Dermatitis herpetiformis Duhring zeigt granuläre Ablagerungen von IgA-Autoantikörpern und gelegentlich auch des Komplementfaktors C3 in der dermalen Papillenspitzen (● **Abb. 2c**).

Die Gewebeprobe für die direkte Immunfluoreszenzuntersuchung sollte in direkter Umgebung (perilesional) einer akut entstandenen bullösen Läsion entnommen werden.

Indirekte Immunfluoreszenzuntersuchung



Im Rahmen des diagnostischen Algorithmus für bullöse Autoimmundermatosen hat sich das Verfahren der indirekten Immunfluoreszenz unter Verwendung verschiedener Gewebesubstrate zum orientierenden Nachweis von zirkulierenden Autoantikörpern etabliert [13]. Als Routinesubstrat wird Affenösophagus eingesetzt, während plakinreiche Substrate, z.B. Affen- und Rattenurothel oder Meerschweinchenösophagus, zum Nachweis von Autoantikörpern eingesetzt werden, die gegen desmosomale Plakine gerichtet sind (u.a. beim paraneoplastischen Pemphigus). Das Fluoreszenzmuster bei der indirekten Immunfluoreszenzuntersuchung entspricht demjenigen der direkten Immunfluoreszenzuntersuchung (● **Abb. 3a, b**). Bei der Dermatitis herpetiformis Duhring lassen sich mit dieser Untersuchung IgA-Autoantikörper mit einer Reaktivität gegen das Endomysium der glatten Muskelzellen nachweisen (● **Abb. 3e**). Eine weitere Differenzierung der Erkrankungen mit subepidermaler Spaltbildung ist anhand der indirekten Immunfluoreszenz unter Verwendung sog. humaner



Kochsalzspalthaut möglich (☛ **Abb. 3 c, d**). Bei dieser Untersuchungsmethode wird durch die Inkubation von gesunder humaner Haut in 1-molarer Kochsalzlösung eine Separation der Basalmembran auf Höhe der Lamina lucida induziert. Diese artifizielle Spaltbildung separiert die unterschiedlichen Autoantigene beim bullösen Pemphigoid, dem Schleimhautpemphigoid, dem anti-Laminin- γ 1-Pemphigoid sowie der Epidermolysis bullosa acquisita. Das Serum von Patienten mit einem bullösen Pemphigoid zeigt eine lineare IgG-Ablagerung an der epidermalen Seite des Spaltes; dies entspricht einer Reaktivität gegen Typ-XVII-Kollagen (BP180) (☛ **Abb. 3 c**). Autoantikörper bei der Epidermolysis bullosa acquisita (Typ-VII-Kollagen) (☛ **Abb. 3 d**), dem Schleimhautpemphigoid (Laminin 332) sowie dem anti-Laminin- γ 1-Pemphigoid verursachen hingegen eine Ablagerung an der dermalen Seite des Kochsalzspalthautpräparates. Ein neues diagnostisches Verfahren, bei dem zirkulierende Autoantikörper gegen verschiedene Autoantigene der häufigsten bullösen Autoimmundermatosen mittels indirekter Immunfluoreszenz in einem Untersuchungsschritt detektiert werden können (BIOCHIP), wird derzeit hinsichtlich Spezifität und Sensitivität in Studien validiert [14].

Immunserologische Konfirmationsdiagnostik

Die Identifizierung und die rekombinante Herstellung verschiedener Autoantigene der bullösen Autoimmundermatosen haben es ermöglicht, immunserologische Untersuchungsverfahren, z. B.

ELISA, Immunoblot oder Immunpräzipitation, im Rahmen der klinischen Diagnostik einzusetzen (☛ **Tab. 2**). Weiterhin ist es möglich, native Autoantigene aus dermalen bzw. epidermalen Extrakten für die serologische Autoantikörperdiagnostik bullöser Autoimmundermatosen einzusetzen. Im Rahmen der Primärdiagnose besitzen diese serologischen Untersuchungsverfahren einen wichti-

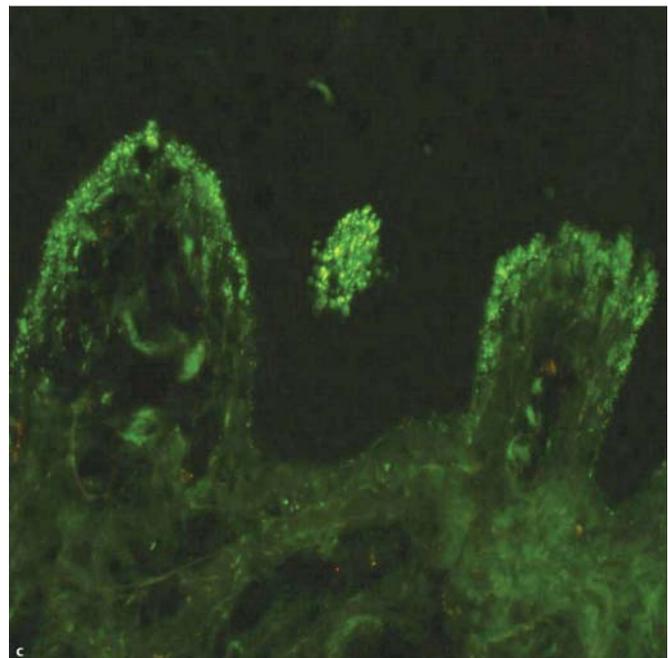
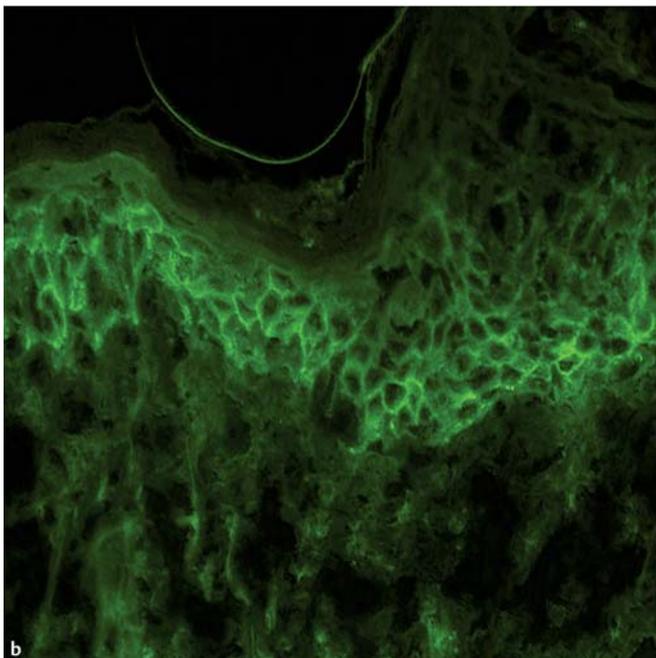
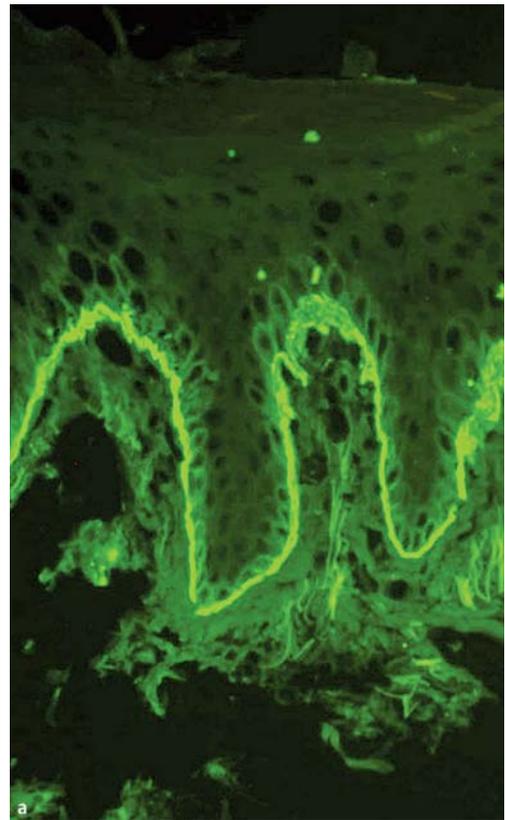


Abb. 2 Direkte Immunfluoreszenz. Lineare Ablagerung von IgG-Autoantikörpern entlang der Basalmembranzone beim bullösen Pemphigoid (a); ein epidermal interzelluläres Fluoreszenzmuster bedingt durch die Ablagerung von IgG-Autoantikörpern beim Pemphigus vulgaris (b); feingranuläre IgA-Immunkomplexe in den Papillenspitzen und stellenweise entlang der Basalmembranzone bei der Dermatitis herpetiformis Duhring (c).

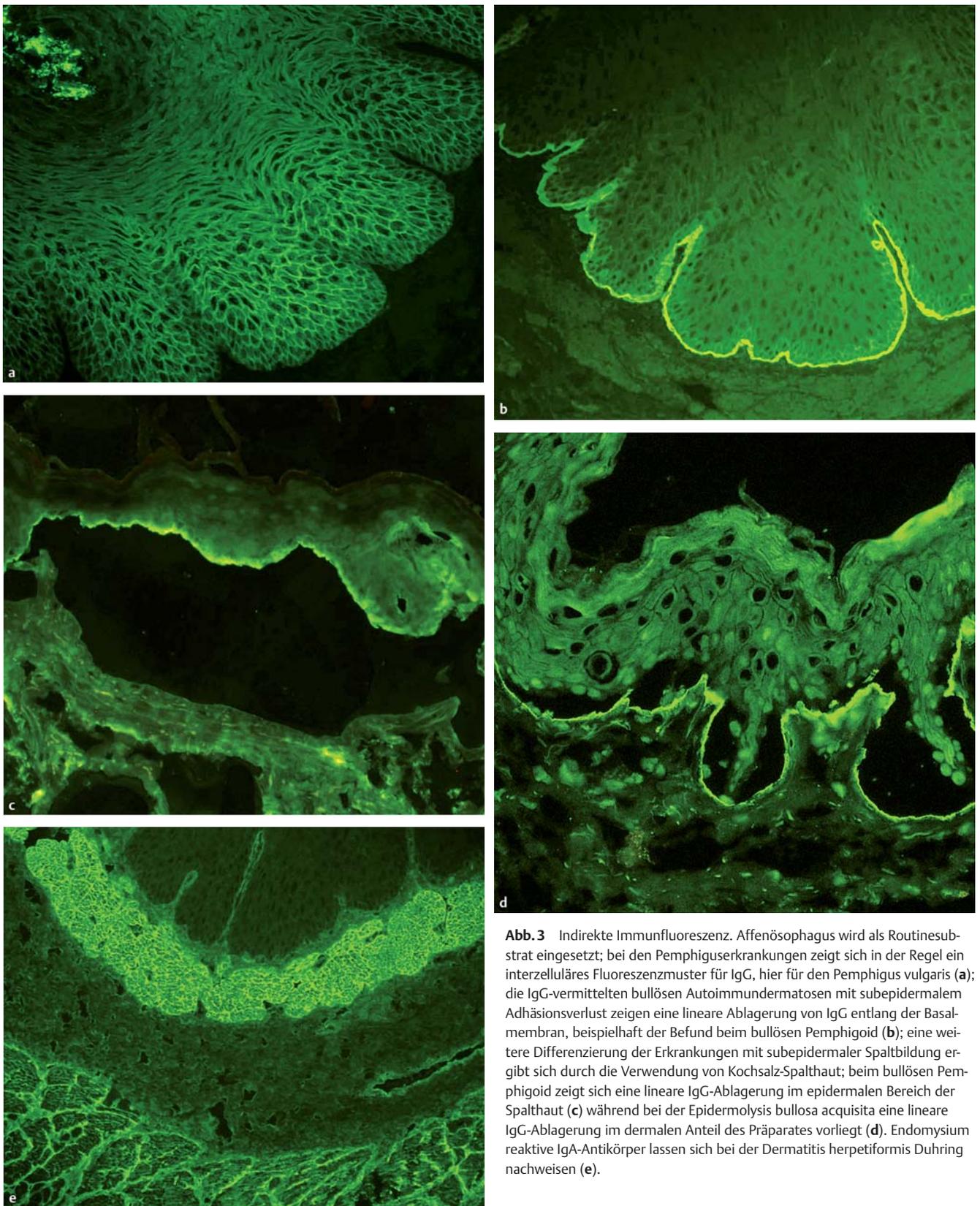


Abb. 3 Indirekte Immunfluoreszenz. Affenösophagus wird als Routinesubstrat eingesetzt; bei den Pemphiguserkrankungen zeigt sich in der Regel ein interzelluläres Fluoreszenzmuster für IgG, hier für den Pemphigus vulgaris (a); die IgG-vermittelten bullösen Autoimmundermatosen mit subepidermalem Adhäsionsverlust zeigen eine lineare Ablagerung von IgG entlang der Basalmembran, beispielhaft der Befund beim bullösen Pemphigoid (b); eine weitere Differenzierung der Erkrankungen mit subepidermaler Spaltbildung ergibt sich durch die Verwendung von Kochsalz-Spalthaut; beim bullösen Pemphigoid zeigt sich eine lineare IgG-Ablagerung im epidermalen Bereich der Spalthaut (c) während bei der Epidermolysis bullosa acquisita eine lineare IgG-Ablagerung im dermalen Anteil des Präparates vorliegt (d). Endomysium reaktive IgA-Antikörper lassen sich bei der Dermatitis herpetiformis Duhring nachweisen (e).

Tab. 2 Autoantigene und immunserologische Diagnostik mit rekombinanten bzw. extrahierten Antigenen bei bullösen Autoimmundermatosen.

Erkrankung	Autoantigene	Immunserologische Diagnostik (rekombinante bzw. extrahierte Antigene)
<i>Pemphigusgruppe</i>		
Pemphigus vulgaris	Dsg3, Dsg1	ELISA Dsg1, Dsg3
Pemphigus foliaceus	Dsg1	ELISA Dsg1
Paraneoplastischer Pemphigus	Envo-, Perioplakin, Desmoplakin I, II, A2LM1 Dsg3, Dsg1, Dsc1 – 3, BP230	ELISA Envoplakin, Dsg1 und 3, BP230 Immunoblot*, ELISA* Plakine, A2LM1, Dsc1 – 3
<i>IgA-Pemphigus</i>		
IEN	Dsg1, Dsg3	Immunoblot*
SPD	Dsc1	Dsg1-, Dsg3-, Dsc1-IgA
<i>Subepidermaler Adhäsionsverlust</i>		
Bullöses Pemphigoid	Kollagen XVII (BP180); BP230	ELISA BP180 (NC16A), BP230
Schleimhautpemphigoid	BP180, Laminin 332, $\alpha 6\beta 4$ -Integrin	ELISA BP180 (NC16A), BP230 ELISA*, Immunoblot* Lam-332, BP180 (C-terminale Epitope)
Pemphigoid gestationis	BP180 (NC16A), BP230	ELISA BP180 (NC16A), BP230
Anti-Laminin- $\gamma 1$ -Pemphigoid	Laminin- $\gamma 1$	ELISA*, Laminin- $\gamma 1$
Lineare IgA-Dermatose	LAD-1 (BP180, BP230)	Immunoblot* 97 kDa, 120 kDa-Fragmente des BP180
Epidermolysis bullosa acquisita	Kollagen VII	ELISA Kollagen VII
Dermatitis herpetiformis Duhring	epidermale Transglutaminase	ELISA epidermale Gewebetansglutaminase, gliadinanaloge Fusionspeptide (GAFX3)

Kommerziell erhältliche Systeme sind fett gedruckt; nicht kommerzielle Nachweisverfahren (Immunoblot, ELISA, Immunpräzipitation) sind mit einem * gekennzeichnet.

gen konfirmativen Charakter und werden im weiteren Krankheitsverlauf als immunologische Verlaufparameter eingesetzt. Kommerzielle ELISA-Systeme sind u.a. für die folgenden Autoantigene verfügbar: Desmoglein-1, Desmoglein-3, Typ-XVII-Kollagen (BP180), BP-230, Envoplakin, Typ-VII-Kollagen sowie für Gewebstransglutaminase (● **Tab. 2**).

In der Gruppe der Pemphiguserkrankungen lassen sich bei den 2 Hauptformen, dem Pemphigus vulgaris und dem Pemphigus foliaceus, zirkulierende IgG-Autoantikörper gegen die desmosomalen Adhäsionsproteine Desmoglein-1 und Desmoglein-3 nachweisen [15]. Bei den meisten Pemphiguspatienten besteht eine Korrelation zwischen der klinischen Manifestation und dem serologischen Autoantikörperprofil, sodass die Immunserologie als weiterer Aktivitätsparameter bestimmt werden kann. Häufig ist die rein mukosale Ausprägung des Pemphigus vulgaris mit dem Nachweis zirkulierender Desmoglein-3-reaktiver IgG-Autoantikörper verbunden, während Patienten mit einer mukokutanen Variante des Pemphigus vulgaris zusätzlich Desmoglein-1-Autoantikörper aufweisen. Die rein kutane Variante, der Pemphigus foliaceus, ist in der Regel ausschließlich mit dem Nachweis von Desmoglein-1-reaktivem IgG verbunden [16, 17]. In unterschiedlichen aktuellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass beim sog. atypischen Pemphigus (z.B. Pemphigus herpetiformis, Pemphigus vegetans) IgG- und/oder IgA-Autoantikörper gegen Nicht-Desmoglein-Autoantigene nachgewiesen werden können [18, 19]. Dabei zeigten verschiedene Studien, dass diese Patienten Autoantikörper gegen Desmocolline, im Wesentlichen Desmocollin-1

und/oder Desmocollin-3, aufweisen [18, 20]. Zusätzlich zu Autoantikörperreaktivitäten gegen die Desmogleine lassen sich in Seren von Patienten mit paraneoplastischem Pemphigus Immunglobuline gegen die desmosomalen Bestandteile der Plakinfamilie, u.a. Desmoplakin-1 und -2, Peri- und Envoplakin, nachweisen [21]. Kürzlich wurde das bislang unbekannte 170 kDa-Autoantigen beim paraneoplastischen Pemphigus als der Protease-Inhibitor (Alpha-2-Makroglobin-like-1, A2ML1) identifiziert [22, 23]. Eine aktuelle monozentrische Studie mit Seren von 19 Patienten mit paraneoplastischem Pemphigus verweist auf eine hohe Sensitivität der Envo- und Perioplakin-ELISA-Untersuchungen sowie der Immunpräzipitation mit A2ML1-Protein [24]. Zusätzlich zeigt die Kombination der indirekten Immunfluoreszenz mittels Rattenblase und Immunoblot eine hohe Sensitivität und Spezifität in der serologischen Diagnostik des paraneoplastischen Pemphigus [24]. Patienten mit einem bullösen Pemphigoid weisen häufig IgG-Autoantikörper gegen die hemidesmosomalen Komponenten Typ-XVII-Kollagen (BP180) und BP230 auf [25]. Während die Autoantikörpertiter gegen die immundominante Domäne des Kollagen XVII (NC16A-Domäne) eine gute Korrelation mit der Krankheitsaktivität zeigen, lassen sich BP230-reaktive Autoantikörper auch bei Patienten mit chronisch pruritischen Hauterkrankungen nachweisen [26, 27]. Bei der selteneren Variante des Schleimhautpemphigoids kommen zusätzlich Antikörper gegen das Strukturprotein Laminin-332 (früher Laminin-5) vor [28]. Aktuelle serologische Studien konnten zeigen, dass der Nachweis zirkulierender Laminin-332-reaktiver IgG-Antikörper mittels ELISA ein



sensitives und spezifisches Verfahren in der klinischen Diagnostik des Schleimhautpemphigoids bietet [29]. Zur Abgrenzung gegenüber anderen bullösen Autoimmundermatosen mit subepidermaler Spaltbildung, u.a. der Epidermolysis bullosa acquisita, ist zusätzlich das Fluoreszenzmuster der direkten Immunfluoreszenz im Bereich der Basalmembranzzone zu beachten [12]. Häufig ist das Schleimhautpemphigoid bei Laminin-332-positiven Patienten mit einer Neoplasie assoziiert, sodass in diesen Fällen eine entsprechende Diagnostik empfohlen wird [30]. Die Epidermolysis bullosa acquisita ist durch den Nachweis von IgG-Autoantikörpern gegen Typ-VII-Kollagen charakterisiert [31]. In verschiedenen serologischen Untersuchungen wurden kürzlich Kollagen-Typ-VII-ELISA-Systeme für die klinische Anwendung validiert [32,33]. Eine erstmals 1996 beschriebene subepidermale bullöse Autoimmundermatose, die klinisch Charakteristika eines bullösen Pemphigoids bzw. der entzündlichen Variante der Epidermolysis bullosa acquisita aufweist, wird nach der Identifizierung des 200kDa großen Autoantigens der Basalmembranzzone als Laminin- γ 1-Pemphigoid bezeichnet [34]. Auch für diese Erkrankung ist ein Laminin- γ 1-ELISA zur Detektion von zirkulierenden Autoantikörpern prinzipiell etabliert worden, das allerdings noch nicht kommerziell erhältlich ist [35]. Bei Patienten mit linearer IgA-bullöser Dermatitis lassen sich IgA-Autoantikörper gegen 97kDa und 120kDa große Spaltprodukte der Ektodomäne des Typ-XVII-Kollagens (BP180) nachweisen [36]. Patienten mit einer Dermatitis herpetiformis weisen zirkulierende IgA-Antikörper auf, die gegen Gewebs-transglutaminase gerichtet sind und in der indirekten Immunfluoreszenz eine Reaktivität mit Endomysium zeigen [37,38]. Es konnte gezeigt werden, dass der Nachweis von IgA-Antikörpern gegen epidermale Transglutaminase ein sensibler serologischer Parameter für die Dermatitis herpetiformis ist; die IgA-Titer nehmen unter einer glutenfreien Diät ab [39]. Antikörper gegen natives Gliadin haben sich sowohl bei der Zöliakie als auch bei der Dermatitis herpetiformis als kein guter serologischer Marker herausgestellt. Eine aktuelle serologische Studie konnte zeigen, dass unter Verwendung von deamidierten gliadinanalogen Fusionspeptiden (GAFX3) sowohl gliadinreaktive IgA- als auch IgG-Antikörper detektiert werden können [40]. Somit kann die Identifizierung von zöliakieassoziierten Antikörpern bei Dermatitis-herpetiformis-Patienten verbessert werden [40].

Im Rahmen der Primärdiagnose besitzen serologische Untersuchungsverfahren wie ELISA, Immunoblot und Immunpräzipitation einen wichtigen konfirmativen Charakter und werden im weiteren Krankheitsverlauf als immunologische Verlaufsparameter eingesetzt.

Interessenkonflikt



Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 844–856
- 2 Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: Diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 927–947
- 3 Hertl M, Schuler G. [Bullous autoimmune dermatoses. 2: Pathogenesis]. *Hautarzt* 2002; 53: 277–285
- 4 Sitaru C, Zillikens D. Mechanisms of blister induction by autoantibodies. *Exp Dermatol* 2005; 14: 861–875
- 5 Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991; 67: 869–877
- 6 Nousari HC, Anhalt GJ. Pemphigus and bullous pemphigoid. *Lancet* 1999; 354: 667–672
- 7 Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 29–33
- 8 Tsuruta D, Ishii N, Hamada T et al. IgA pemphigus. *Clin Dermatol* 2012; 29: 437–442
- 9 Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381: 320–332
- 10 Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol* 2012; 30: 60–69
- 11 Rose C, Brocker EB, Zillikens D. Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Duhring. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 265–270, 265-271
- 12 Terra JB, Pas HH, Hertl M et al. Immunofluorescence serration pattern analysis as a diagnostic criterion in antilaminin-332 mucous membrane pemphigoid: immunopathological findings and clinical experience in 10 Dutch patients. *Br J Dermatol* 2011; 165: 815–822
- 13 van Beek N, Knuth-Rehr D, Altmeyer P et al. Diagnostics of autoimmune bullous diseases in German dermatology departments. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 492–499
- 14 van Beek N, Rentzsch K, Probst C et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 49
- 15 Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 776–784
- 16 Amagai M, Komai A, Hashimoto T et al. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 1999; 140: 351–357
- 17 Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K et al. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103: 461–468
- 18 Muller R, Heber B, Hashimoto T et al. Autoantibodies against desmocollins in European patients with pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 898–903
- 19 Hatano Y, Hashimoto T, Fukuda S et al. Atypical pemphigus with exclusively anti-desmocollin 3-specific IgG antibodies. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 560–562
- 20 Rafei D, Muller R, Ishii N et al. IgG autoantibodies against desmocollin 3 in pemphigus sera induce loss of keratinocyte adhesion. *Am J Pathol* 2011; 178: 718–723
- 21 Frew JW, Murrell DF et al. Paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome): clinical presentations and pathogenesis. *Dermatol Clin* 2011; 29: 419–425
- 22 Schepens I, Jaunin F, Begre N et al. The protease inhibitor alpha-2-macroglobulin-like-1 is the p170 antigen recognized by paraneoplastic pemphigus autoantibodies in human. *PLoS One* 2010; 5: e12250



- 23 Numata S, Teye K, Tsuruta D et al. Anti-alpha-2-macroglobulin-like-1 autoantibodies are detected frequently and may be pathogenic in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1785–1793
- 24 Poot M, Diercks GF, Kramer D et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2013; DOI 10.1111/bjd.12479
- 25 Di Zeno G, Thoma-Uszynski S, Fontao L et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol* 2008; 128: 415–426
- 26 Hofmann S, Thoma-Uszynski S, Hunziker T et al. Severity and phenotype of bullous pemphigoid relate to autoantibody profile against the NH2- and COOH-terminal regions of the BP180 ectodomain. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1065–1073
- 27 Feliciani C, Caldarola G, Kneisel A et al. IgG autoantibody reactivity against bullous pemphigoid (BP) 180 and BP230 in elderly patients with pruritic dermatoses. *Br J Dermatol* 2009; 161: 306–312
- 28 Lazarova Z, Salato VK, Lanschuetzer CM et al. IgG anti-laminin-332 autoantibodies are present in a subset of patients with mucous membrane, but not bullous, pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 951–958
- 29 Bernard P, Antonicelli F, Bedane C et al. Prevalence and clinical significance of anti-laminin 332 autoantibodies detected by a novel enzyme-linked immunosorbent assay in mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 533–540
- 30 Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138: 370–379
- 31 Woodley DT, Chang C, Saadat P et al. Evidence that anti-type VII collagen antibodies are pathogenic and responsible for the clinical, histological, and immunological features of epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 958–964
- 32 Kim JH, Kim YH, Kim S et al. Serum levels of anti-type VII collagen antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay in patients with epidermolysis bullosa acquisita are correlated with the severity of skin lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: e224–230
- 33 Marzano AV, Cozzani E, Fanoni D et al. Diagnosis and disease severity assessment of epidermolysis bullosa acquisita by ELISA for anti-type VII collagen autoantibodies: an Italian multicentre study. *Br J Dermatol* 2013; 168: 80–84
- 34 Dainichi T, Kurono S, Ohyama B et al. Anti-laminin gamma-1 pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 2800–2805
- 35 Groth S, Recke A, Vafia K et al. Development of a simple enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of autoantibodies in anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol* 2011; 164: 76–82
- 36 Marinkovich MP, Taylor TB, Keene DR et al. LAD-1, the linear IgA bullous dermatosis autoantigen, is a novel 120-kDa anchoring filament protein synthesized by epidermal cells. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 734–738
- 37 Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 133–136
- 38 Rose C, Dieterich W, Brocker EB et al. Circulating autoantibodies to tissue transglutaminase differentiate patients with dermatitis herpetiformis from those with linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 957–961
- 39 Rose C, Armbruster FP, Ruppert J et al. Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 39–43
- 40 Kasperkiewicz M, Dahnrich C, Probst C et al. Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 583–588

CME-Fragen Diagnostik bullöser Autoimmundermatosen

1 Welche Aussage trifft zu?

- A Beim Pemphigus kann es zu einem Adhäsionsverlust intraepidermaler Keratinozyten und zu einer Spaltbildung im Bereich der Basalmembranzone kommen.
- B Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus sind lediglich histologisch zu unterscheiden.
- C Der Nachweis von gewebegebundenen Autoantikörpern an der Oberfläche epidermaler Keratinozyten mittels direkter Immunfluoreszenz ist ein wesentliches diagnostisches Kriterium beim Pemphigus.
- D Beim paraneoplastischen Pemphigus lassen sich meist keine zirkulierenden Autoantikörper nachweisen.
- E Eine assoziierte Neoplasie sollte bei allen Formen der Pemphiguserkrankung diagnostisch ausgeschlossen werden.

2 Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- A Das bullöse Pemphigoid gehört in die Gruppe von Autoimmundermatosen mit superepidermaler Spaltbildung.
- B Histologisch zeigt sich beim bullösen Pemphigoid eine Akantholyse der Keratinozyten.
- C Typ-XVII-Kollagen ist ein Hauptantigen beim bullösen Pemphigoid.
- D Die indirekte Immunfluoreszenz mittels Kochsalzspalthaut zeigt beim bullösen Pemphigoid eine lineare IgG-Ablagerung im epidermalen Anteil des Präparates.
- E Die Bestimmung der Autoantikörpertiter mittels ELISA ist beim bullösen Pemphigoid eine etablierte immunserologische Verlaufskontrolle.

3 Die histopathologische Untersuchung ...

- A ist in vielen Fällen der bullösen Autoimmundermatosen in Zusammenschau mit der Klinik die wegweisende Diagnostik.
- B ist in der Lage, die Erkrankungen mit subepidermaler Spaltbildung differenzialdiagnostisch zu unterscheiden.
- C weist beim bullösen Pemphigoid Papillenabszesse mit eosinophilen und neutrophilen Granulozyten auf.
- D zeigt beim Pemphigus vulgaris ein sog. „Grabsteinmuster“ der basalen Keratinozyten.
- E sollte auch stets an klinisch unbetreffener Haut bzw. Schleimhaut erfolgen.

4 Welche Aussage trifft zu?

- A Zur Durchführung der direkten Immunfluoreszenz werden unterschiedliche Gewebesubstrate eingesetzt.
- B Die Spezifität der zirkulierenden Autoantikörper beim Pemphigus vulgaris ist noch weitgehend unbekannt.
- C Die direkte Immunfluoreszenz weist häufig charakteristische Fluoreszenzmuster auf, die eine orientierende Zuordnung der Erkrankung in die Pemphigoid- bzw. Pemphigusgruppe ermöglichen.
- D Für die Durchführung einer direkten Immunfluoreszenz sollte die Entnahme einer vollständigen bullösen Läsion angestrebt werden.
- E Immunhistochemische Spezialfärbungen zur weiteren Differenzierung des Entzündungsinfiltrats sind beim Pemphigus unerlässlich.

5 Die Autoimmunantwort bei der Epidermolysis bullosa acquisita ...

- A richtet sich gegen desmosomale Bestandteile in der Epidermis.
- B ist nur durch molekulare Spezialdiagnostik von der humoralen Autoimmunantwort beim Pemphigoid zu differenzieren.
- C ist durch zytotoxische T-Zellen charakterisiert.
- D führt zu histologisch pathognomonischen Veränderungen in den dermalen Papillenspitzen.
- E weist IgG-Autoantikörper gegen Typ-VII-Kollagen in der Basalmembranzone auf.

6 Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- A Der paraneoplastische Pemphigus weist in der Histologie eine Interface-Dermatitis mit einer Degeneration der basalen Keratinozyten auf.
- B Im Gegensatz zum Pemphigus vulgaris lassen sich beim paraneoplastischen Pemphigus auch Autoantikörper gegen Desmoglein-3 nachweisen.
- C Kürzlich konnte ein weiteres Autoantigen beim paraneoplastischen Pemphigus identifiziert werden, der Proteaseinhibitor Alpha-2-Macroglobin-like-1 (A2ML-1).
- D In der indirekten Immunfluoreszenz werden plakinreiche Gewebesubstrate zur Diagnostik des paraneoplastischen Pemphigus eingesetzt.
- E Mittels Immunoblot lassen sich beim paraneoplastischen Pemphigus Autoantikörper sowohl gegen desmosomale Adhäsionsproteine als auch gegen Bestandteile der Basalmembranzone (z. B. BP230) nachweisen.

7 IgA-Autoantikörper ...

- A** zeigen sich beim IgA-Pemphigus in linearer Ablagerung entlang der Basalmembranzone.
- B** reagieren beim IgA-Pemphigus mit desmosomalen Adhäsionsproteinen, wie Desmoglein-1 oder Desmocollin-1.
- C** schließen eine Erkrankung mit subepidermaler Spaltbildung aus.
- D** sind mittels direkter Immunfluoreszenz ausschließlich bei der linearen IgA-Dermatose nachweisbar.
- E** stellen den häufigsten Isotypen zirkulierender Autoantikörper dar.

8 Welche Aussage bzgl. Dermatitis herpetiformis trifft zu?

- A** Bei der Dermatitis herpetiformis zeigen sich Autoantikörper gegen Strukturen der Basalmembranzone.
- B** Die wesentlichen histopathologischen Veränderungen bei der Dermatitis herpetiformis zeigen sich intraepidermal.
- C** Eine glutenfreie Diät hat keine Auswirkungen auf den Nachweis zirkulierender Autoantikörper bei der Dermatitis herpetiformis.
- D** Gliadin-reaktive Autoantikörper lassen sich lediglich bei Dermatitis-herpetiformis-Patienten ohne intestinale Beteiligung nachweisen.
- E** Der Nachweis von IgA-Autoantikörpern gegen epidermale Transglutaminase kann als serologischer Verlaufparameter eingesetzt werden.

9 Welche Aussage trifft zu?

- A** Die indirekte Immunfluoreszenz unter Verwendung von Kochsalz-Spalthaut ist ein geeignetes Verfahren, um Erkrankungen mit subepidermaler Spaltbildung weiter zu differenzieren.
- B** Das Laminin- γ 1-Pemphigoid lässt sich serologisch nicht vom Schleimhautpemphigoid unterscheiden.
- C** Beim Pemphigoid gestationis zeigen sich nur in seltenen Fällen zirkulierende Autoantikörper.
- D** Die indirekte Immunfluoreszenz mit plakinreichen Substraten (z. B. Harnblase) ist bei V. a. Pemphigoid gestationis die wesentliche diagnostische Untersuchung.
- E** Mit LAD-1 bezeichnet man ein Autoantigen des Laminin- γ 1-Pemphigoids.

10 Welche Aussage trifft nicht zu?

- A** Kommerziell erhältliche ELISA-Untersuchungen sind für die serologische Diagnostik beim Pemphigus vulgaris verfügbar und in der klinischen Diagnostik etabliert.
- B** Die klinischen Subtypen der Pemphiguserkrankungen lassen sich auch durch unterschiedliche Autoantikörperprofile voneinander unterscheiden.
- C** Zur schnelleren Diagnosesicherung sollten immunserologische Verfahren bei bullösen Autoimmundermatosen bereits bei der Verdachtsdiagnose eingesetzt werden.
- D** Bei verschiedenen bullösen Autoimmundermatosen korrelieren die Titer der zirkulierenden Autoantikörper mit der Krankheitsaktivität.
- E** Die klinische Verdachtsdiagnose einer bullösen Autoimmundermatose wird im Wesentlichen durch den Nachweis gewebegebundener und zirkulierender Autoantikörper bestätigt.