

Diagnostik und Therapie bullöser Autoimmunerkrankungen der Haut

Silke Jainta, Enno Schmidt, Eva-Bettina Bröcker, Detlef Zillikens

Zusammenfassung

Bullöse Autoimmundermatosen sind durch Bildung von Autoantikörpern gegen verschiedene Strukturproteine der Haut gekennzeichnet. Diese Proteine sind für den Zell-Zell-Kontakt innerhalb der Epidermis beziehungsweise für die Adhäsion von Epidermis und Dermis von entscheidender Bedeutung. Bindung von Autoantikörpern an diese Proteine führt zu intra- oder subepidermaler Blasenbildung. In jüngster Zeit konnten bei der Mehrzahl der bullösen Autoimmunerkrankungen die Autoantigene auf molekularer Ebene identifiziert werden. Diese stehen nun vielfach auch in rekombinanter Form zur Verfügung und werden für spezifische diagnostische Verfahren zum Nachweis zirkulierender Autoantikörper im Serum der Patienten eingesetzt. Vor Beginn der Corticosteroid-Ära verliefen die bullösen Autoimmundermatosen zu meist letal. Therapeutisch stehen heute immun-

suppressiv Maßnahmen im Vordergrund. In Zukunft dürften rekombinante Formen der Autoantigene auch bei neuen, spezifischeren Therapiekonzepten (Immunadsorption, Generierung toxinkonjugierter Autoantigene, Erzeugung immunologischer Toleranz) verwendet werden.

Schlüsselwörter: Autoantikörper, Desmosom, dermoepidermale Junktionszone, Pemphigus, Pemphigoid

Summary

Diagnosis and Therapy of Autoimmune Bullous Skin Diseases

Autoimmune bullous skin diseases are characterized by formation of autoantibodies to various structural proteins of the skin responsible for cell-to-cell or cell-to-matrix adhesion. Binding of autoantibodies to these proteins results in intra-

epidermal or subepidermal blisters. In most of these diseases the autoantigens have recently been identified at the molecular level and are now available as recombinant proteins. These can be used for the specific detection of circulating autoantibodies in sera from patients with autoimmune bullous skin diseases. Before corticosteroids became widely available, autoimmune bullous skin diseases showed a lethal outcome in most cases. Today, immunosuppressants are the mainstay in the treatment of these diseases. In the future, however, the use of recombinant forms of the autoantigens may lead to novel and more specific therapies (immunoadsorption, generation of toxin-conjugated autoantigens, induction of immunologic tolerance).

Key words: autoantibody, desmosome, dermal-epidermal junction, pemphigus, pemphigoid

Bullöse Autoimmundermatosen stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, die durch Autoantikörperbildung gegen Strukturproteine der Haut gekennzeichnet sind. Diese Proteine vermitteln den Zell-Zell-Kontakt innerhalb der Epidermis sowie die Adhäsion der Epidermis auf der Dermis. Ihre funktionelle Bedeutung wird dadurch unterstrichen, dass Mutationen der Gene für diese Proteine vielfach ebenfalls zur Blasenbildung führen, nämlich bei den hereditären Epidermolysen. Im Fall der Autoimmunerkrankung ist das betreffende Strukturprotein das Ziel von Autoantikörpern, bei der hereditären Erkrankung liegt eine fehlende oder mangelhafte Expression dieses Proteins vor (*Tabelle*).

Verschiedene immunologische Verfahren helfen bei der differenzialdiagnostischen Einordnung der einzelnen Erkrankungen. Mit der direkten Immunfluoreszenz werden in Biopsien perilesionaler Haut gewebsgebundene Autoantikörper nachgewiesen, während die indirekte Immunfluoreszenz auf Gefrierschnitten menschlicher oder tierischer Haut zum Nachweis zirkulierender Au-

toantikörper im Serum der Patienten dient (12). Die Bestimmung der jeweiligen Autoantikörperspezifität gelingt mittels Immunoblot oder ELISA unter Verwendung nativer oder rekombinanter Formen der Autoantigene (43, 60, 116). Mit den nun zur Verfügung stehenden Techniken kann die Diagnose einer bullösen Autoimmundermatose in den meisten Fällen durch Einsendung einer Serumprobe an ein entsprechendes Zentrum gesichert werden, auch ohne Durchführung einer Hautbiopsie.

Pemphiguserkrankungen

Die Pemphiguserkrankungen sind durch das Auftreten von Autoantikörpern gegen desmosomale Strukturproteine gekennzeichnet. Desmosomen sind für den Zell-Zell-Kontakt der Keratinozyten von Bedeutung (*Grafik 1*). Die Inzidenz des Pemphigus beträgt etwa 0,6 jährliche Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner (9). Zumeist sind Patienten im middle-

ren Lebensalter betroffen. Beim Pemphigus vulgaris (PV) treten Blasen und Erosionen vorwiegend an den Schleimhäuten auf, initial meist an der Mundschleimhaut. Die histologische Untersuchung läsionaler Haut zeigt einen Verlust des Zell-Zell-Kontaktes (Akantholyse) mit suprabasaler Spaltbildung. In der direkten Immunfluoreszenzuntersuchung von Biopsien perilesionaler Haut finden sich in der Epidermis interzelluläre IgG-Ablagerungen (12). Das sensitivste Substrat für die indirekte Immunfluoreszenz ist Affenösoophagus; hiermit lassen sich bei 95 Prozent der PV-Patienten zirkulierende Autoantikörper im Serum nachweisen (90). Die Titer der indirekten Immunfluoreszenz korrelieren mit der Krankheitsaktivität und sind für die Beurteilung des Therapiebedarfs und -erfolgs von Bedeutung (32). Beim Pemphigus foliaceus (PF) liegt die Blasenbildung subkorneal und betrifft im Gegensatz zum PV ausschließlich die verhornende Haut (*Abbildung 1a*). Die immunfluoreszenzoptischen Befunde entsprechen denen des PV (*Abbildung 1b*). Beim PF sind die Antikörper jedoch gegen Desmoglein 1, beim PV vor allem gegen Des-

Hautklinik (Direktorin: Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker) der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität, Würzburg

moglein 3 gerichtet (31, 41, 56). Beide Autoantigene sind transmembranöse desmosomale Proteine. Desmoglein 1 wird in verhornender Haut, Desmoglein 3 dagegen vorwiegend in der Mukosa exprimiert (66). Das alleinige Auftreten von Autoantikörpern gegen Desmoglein 1 führt daher zu einem ausschließlichen Befall der verhornenden Haut, während Autoantikörper gegen Desmoglein 3 Blasenbildung an den Schleimhäuten hervorrufen. Einige PV-Patienten weisen Antikörper sowohl gegen Desmoglein 3 als auch gegen Desmoglein 1 und somit Blasen an Schleimhäuten sowie am Integument auf (4). Die pathogenetische Bedeutung von Autoantikörpern gegen Desmoglein 1 und 3 wurde tierexperimentell nachgewiesen. Der passive Transfer der Autoantikörper von Patienten in neonatale Mäuse führt zu PF-beziehungsweise PV-artigen Veränderungen in der Haut dieser Tiere (2, 3). Seit kurzem stehen ELISA-Systeme zum Nachweis von Antikörpern gegen Desmoglein 1 und 3 zur Verfügung (48). Als weitere Autoantigene wurden beim PV unter anderem Desmocolline beschrieben (42). Der PV ist gehäuft mit den HLA-Haplotypen DR4 und DRw6 assoziiert (92). T-Zellen sowohl von PV-Patienten als auch von gesunden Personen mit diesem HLA-Haplotyp konnten in vitro mit rekombinantem Desmoglein 3 stimuliert werden (44, 45).

Die Therapie des PV basiert auf dem Einsatz von Corticosteroiden, deren Einführung die Lebenserwartung der Patienten deutlich verbesserte (62). In der Mehrzahl der Fälle ist eine längerfristige Therapie erforderlich, sodass zur Einsparung von Corticosteroiden die Kombination mit einem weiteren Immunsuppressivum bevorzugt wird. Dabei werden insbesondere Azathioprin, aber auch Cyclophosphamid oder Mycophenolatmofetil verwendet (14, 30, 115). Ein weiteres Behandlungsschema ist die intravenöse Gabe von hochdosiertem Dexamethason und Cyclophosphamid in Intervallen (6, 77, 79). In therapieresistenten Fällen kommen in Begleitung einer immunsuppressiven Basistherapie Plasmapherese, Photopherese oder die Gabe intravenöser Immunglobuline zum Einsatz (39, 87, 105). Eine viel versprechende neue Behandlungsmethode ist die Immunadsorption, bei der das Plasma des Patienten

extrakorporal über eine Immunglobulin-bindende Matrix geleitet wird. Im Gegensatz zur Plasmapherese, bei der unspezifisch Proteine aus dem Blut des Patienten entfernt werden, kann mittels Immunapherese nahezu selektiv die Elimination von Immunglobulinen erreicht werden. Dieses Therapieverfahren haben wir in Einzelfällen bereits erfolgreich eingesetzt. Der PF zeigt im Vergleich zum PV einen mildereren Spontanverlauf (80). In der Regel sind geringere Corticosteroiddosen als beim PV ausreichend, um die Erkrankung zu kontrollieren (59).

Von PV und PF wird der paraneoplastische Pemphigus (PNP) als eigene Entität abgegrenzt. Klinisch sieht man meist eine ausgeprägte Stomatitis sowie Hautveränderungen ähnlich einem Erythema exsudativum multiforme (*Abbildung 1c*). Die Autoimmunreaktion ist gegen einen Komplex von neun verschiedenen, in Keratinozyten exprimierten Proteinen gerichtet (5, 82). Bei den zugrundeliegen-

den Tumoren handelt es sich insbesondere um hämatologische Malignome und Sarkome sowie benigne Neoplasien wie Castleman-Tumoren und Thymome (111). Der Antigenkomplex des PNP wird im Gegensatz zu den Autoantigenen von PV und PF im Epithel der Harnblase exprimiert (5). Eine einfache und kostengünstige Untersuchung zur Diagnose eines PNP ist daher die indirekte Immunfluoreszenz auf Harnblasenepithel (94) (*Abbildung 1d*).

Subepidermal Blasen bildende Autoimmundermatosen

Bullöses Pemphigoid

Das bullöse Pemphigoid (BP) ist mit einer Inzidenz von jährlich 0,7 bis 1,8 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohnern die häufigste Blasen bildende Autoimmundermatose (11, 113). Die Inzidenz der Erkrankung steigt ab dem 60. Le-

Tabelle

Strukturproteine der Haut, bei denen eine Funktionsstörung durch Autoimmunreaktion oder hereditär bedingte fehlerhafte Expression zu Blasenbildung führen kann

Strukturprotein	Blasen bildende Autoimmunerkrankungen	Hereditäre Blasen bildende Erkrankungen
Desmoglein 1	Pemphigus foliaceus, Pemphigus vulgaris, paraneoplastischer Pemphigus	Keratosis palmoplantaris striata (verläuft ohne Blasen)
Desmoglein 3	Pemphigus vulgaris, paraneoplastischer Pemphigus	nicht beschrieben
Plektin	paraneoplastischer Pemphigus	EB simplex mit Muskeldystrophie
BP180	bullöses Pemphigoid, Pemphigoid gestationis, Lichen planus pemphigoides, lineare IgA-Dermatose, vernarbendes Pemphigoid	GABEB, EB junctionalis localisata
BP230	bullöses Pemphigoid, Pemphigoid gestationis, vernarbendes Pemphigoid, lineare IgA-Dermatose	nicht beschrieben
α6β4-Integrin	vernarbendes Pemphigoid	EB junctionalis mit Pylorusatresie
Laminin 5	vernarbendes Pemphigoid, bullöser SLE	EB junctionalis Herlitz, GABEB
Kollagen Typ VII	Epidermolysis bullosa acquisita, bullöser SLE	EB dystrophica

EB, Epidermolysis bullosa; GABEB, generalisierte atrophische benigne Epidermolysis bullosa; SLE, systemischer Lupus erythematoses

bensjahr deutlich an, wobei das männliche Geschlecht häufiger betroffen ist. In der Gruppe der über 90-jährigen Männer liegt die Inzidenz bei 40 jährlichen Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohnern (51). Klinisch ist das BP durch pralle Blasen am Integument gekennzeichnet (*Abbildung 3a*). Schleimhäute sind selten betroffen (114). Das BP kann auch gänzlich ohne Blasenbildung unter dem klinischen Bild eines Ekzems, einer Urtikaria oder einer Prurigo simplex subacuta verlaufen (104).

Die direkte Immunfluoreszenz zeigt lineare Ablagerungen von IgG und C3 an der dermoepidermalen Junctionszone (54, 58). In der indirekten Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut lassen sich bei 80 bis 90 Prozent der BP-Patienten zirkulierende Autoantikörper nachweisen, die im Dach der artifiziell erzeugten Blase binden (53, 54) (*Abbildung 2a*). Die Zielantigene des BP,

BP180 und BP230, sind Bestandteile des hemidesmosomalen Komplexes, der eine Verbindung der intermediären Zytokeratinfilamente des basalen Keratinozyten mit Strukturen der papillären Dermis vermittelt (118) (*Grafik 1*). Spezifische Antikörper gegen BP180 und BP230 können mittels Immunoblot epidermaler Extrakte oder rekombinanter Formen dieser Proteine nachgewiesen werden (54, 60, 69, 117) (*Grafik 2*). Darüber hinaus stehen verschiedene sensitive und spezifische ELISA-Systeme zur Verfügung (40, 47, 116). Kürzlich konnten wir zeigen, dass der Serumspiegel der Autoantikörper gegen BP180, anders als der Titer der Basalmembranantikörper der indirekten Immunfluoreszenz, mit der Krankheitsaktivität des BP korreliert (96). Hinweise zur pathogenetischen Relevanz der Autoantikörper gegen BP180 wurden anhand eines Tiermodells ge-

wonnen, in dem die Injektion von Antikörpern gegen murines BP180 bei Mäusen ein BP-ähnliches Bild auslöste (65). Die funktionelle Relevanz von humanen Antikörpern gegen BP180 konnte kürzlich durch die Inkubation von humanen Keratinozyten mit Patientenantikörpern gezeigt werden, die zu erhöhter Freisetzung von Interleukinen führte (97). Ferner wurde beschrieben, dass rekombinantes BP180 auch T-Zellen des peripheren Blutes von BP-Patienten zu stimulieren vermag (13).

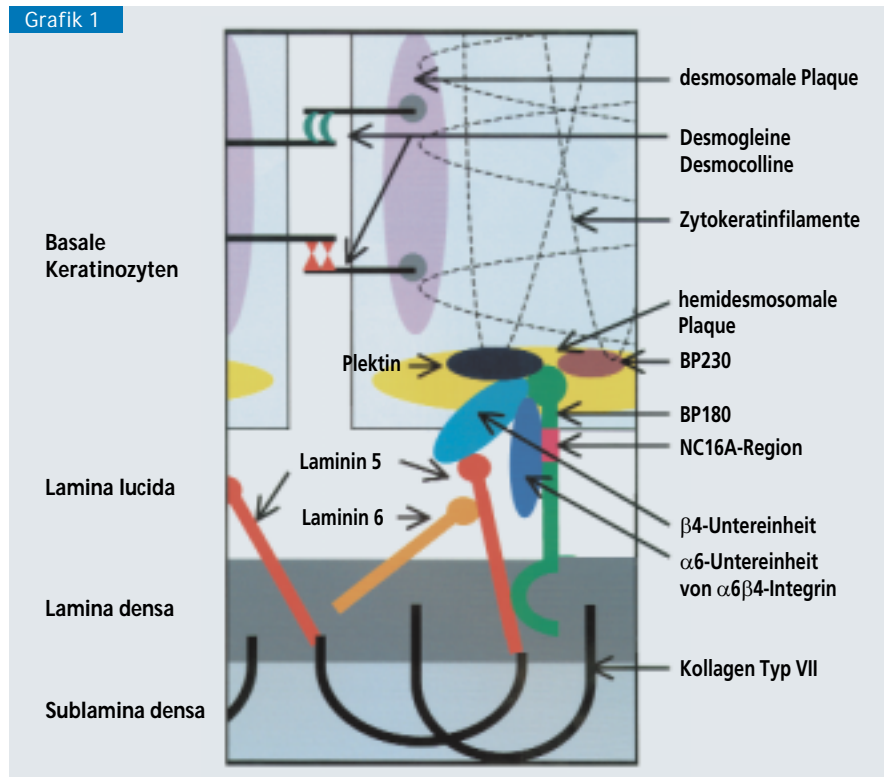
Im Gegensatz zum PV verläuft das BP häufig selbstlimitierend. Die Erkrankung kann sich über wenige Monate, aber auch über Jahre erstrecken. Bei geringer Krankheitsaktivität ist eine Therapie mit potenten topischen Glucocorticoiden häufig ausreichend. Bei Gabe eines oralen Glucocorticoids werden zur Einsparung von Steroiden Kombinationen mit Dapson, Azathioprin oder Mycophenolatmofetil eingesetzt (49, 74, 81, 102, 115). Eine orale Therapie mit Tetracyclin und Niacinamid (Nikotinsäureamid) unter zusätzlicher Anwendung eines topischen Corticosteroids wurde ebenfalls als erfolgreich beschrieben (33, 46). Diese Therapie wirkt eher über die Beeinflussung lokaler Entzündungsmediatoren in der Haut als über eine Reduktion der Antikörperbildung (46). Nur selten sind hochdosierte Corticosteroide, intravenöse Immunglobuline oder eine Plasmapherese erforderlich (10, 89, 101).

Beim Lichen planus pemphigoides kommt es im Anschluss an das Auftreten Lichen-ruber-typischer Papeln zu subepidermalen Blasen. Die Patienten weisen ebenfalls Autoantikörper gegen BP180 auf (*Grafik 2*), die jedoch innerhalb der NC16A-Region ein anderes Epitop erkennen als Antikörper typischer BP-Patienten (119).

Pemphigoid gestationis

Das Pemphigoid gestationis (PG), früher auch als Herpes gestationis bezeichnet, manifestiert sich während der Schwangerschaft oder unmittelbar postpartal. Die Erkrankung tritt im Mittel bei einer von 7 000 Schwangerschaften auf (103). Das PG verläuft meist ohne Blasenbildung mit juckenden ekzematösen, urtikariellen oder papulösen

Grafik 1



Schematische Darstellung der desmosomalen Verbindung zwischen Keratinozyten sowie der dermoepidermalen Junctionszone. Das Desmosom besteht aus der intrazellulär gelegenen desmosomalen Plaque sowie transmembranösen Proteinen der Cadherin-Gruppe (Desmogleine, Desmocolline), die mittels calciumabhängiger Interaktionen ihrer extrazellulären Anteile die Verbindung benachbarter Keratinozyten vermitteln. Die zentrale Struktur der dermoepidermalen Interaktion ist die hemidesmosomale Plaque am dermalen Pol des basalen Keratinozyten, die eine Verbindung der Zytokeratinfilamente mit transmembranösen Ankerproteinen (BP180, $\alpha6\beta4$ -Integrin) herstellt. Die extrazellulären Anteile von BP180 und $\alpha6\beta4$ -Integrin finden über weitere filamentäre Proteine wie Laminin 5 und Laminin 6 Kontakt zu Verankerungsfibrillen (Kollagen Typ VII), die von der Lamina densa der Basalmembranzzone in die papilläre Dermis ragen.

Hautveränderungen (75, 103) (*Abbildung 3b*). Mittels direkter Immunfluoreszenz lassen sich regelmäßig Ablagerungen von C3 und in etwa 25 Prozent der Fälle von IgG entlang der dermoepidermalen Junktionszone nachweisen (71, 99). In der indirekten Immunfluoreszenz werden in etwa 30 Prozent der Fälle zirkulierende IgG-Antibasalmembranantikörper gefunden (*Abbildung 2a*). Bei zusätzlicher Inkubation mit einer Komplementquelle kann in über 75 Prozent ein komplementfixierender IgG1-Antikörper, der so genannte „Herpes-Gestationis-Faktor“, nachgewiesen werden (50, 103). Die Autoantikörper des PG sind wie beim BP vor allem gegen BP180 gerichtet und reagieren in Immunoblot und ELISA nahezu ausschließlich mit der NC16A-Region dieses Proteins (64, 70, 71) (*Grafik 2b*). Im Gegensatz zum BP, bei dem überwiegend IgG4- und auch IgE-Reaktivität gegen BP180 NC16A gefunden wird (27), gehören diese Antikörper beim PG hauptsächlich der IgG1- und IgG3-Subklasse an (17).

Postpartal tritt zumeist innerhalb weniger Wochen bis Monate eine Spontanremission ein. Bei PG-Schwangerschaften liegt eine erhöhte Rate an Frühgeburten und Kindern mit geringem Geburtsgewicht vor. Bei gleicher Vaterschaft rezidiert das PG in der Regel in späteren Schwangerschaften (103). Zur Behandlung der Erkrankung ist häufig ein topisches Corticosteroid sowie ein orales Antihistaminikum ausreichend. Bei ausgeprägtem Krankheitsbild kann ein orales Corticosteroid notwendig werden (100).

Vernarbendes Pemphigoid

Beim vernarbenden Pemphigoid (VP), das eine Inzidenz von etwa 0,5 Neuerkrankungen pro 100 000 aufweist, sind vor allem die Schleimhäute von der Blasenbildung betroffen, seltener auch die verhornende Haut (73). Mit Ausnahme der Läsionen der Mundschleimhaut erfolgt die Abheilung unter Narbenbildung. Gefürchtete Komplikationen sind Erblindung bei Befall der Konjunktiven (*Abbildung 3c*) sowie Atemwegs- oder Ösophagusstrikturen (73). Hinsichtlich der immunologischen Befunde bietet das VP ein heterogenes Bild. Die in direkter

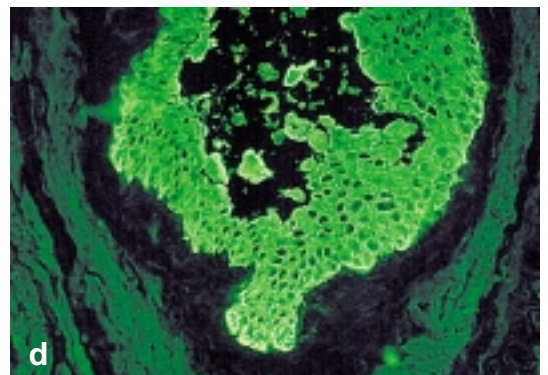
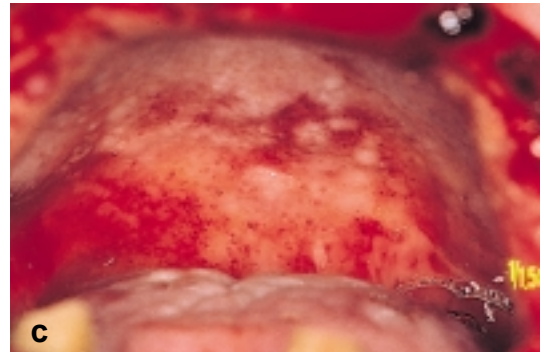
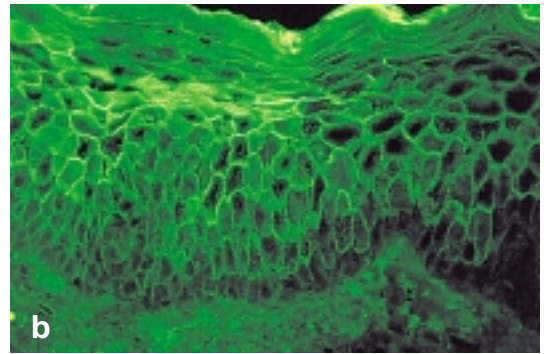


Abbildung 1: a) Erosionen und Krusten am Rücken eines Patienten mit Pemphigus foliaceus; b) interzelluläre Fluoreszenz der Epidermis in der direkten Immunfluoreszenz einer Hautbiopsie beim Pemphigus foliaceus; c) paraneoplastischer Pemphigus mit ausgedehnten Erosionen am Gaumen; d) Fluoreszenz des Epithels in der indirekten Immunfluoreszenz auf Harnblase der Ratte beim paraneoplastischen Pemphigus

und indirekter Immunfluoreszenz nachweisbaren Antibasalmembranantikörper gehören teilweise ausschließlich der IgA-, in anderen Fällen ausschließlich der IgG-Klasse oder beiden Immunglobulinklassen an (98). In der indirekten Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut werden an Blasendach und/oder Blasenboden Immunglobulinablagerungen gefunden (55) (*Abbildung 2*). Dementsprechend variiert die Spezifität der Autoantikörper. Bei etwa 70 Prozent der Patienten lassen sich Autoantikörper gegen BP180 nachweisen (8, 63, 72), in den übrigen Fällen finden sich Antikörper gegen das heterotrimere Ankerfilament Laminin 5 (29, 63). Laminin 5 stellt die Verbindung zwischen transmembranösen Proteinen ($\alpha 6\beta 4$ -Integrin, BP 180) und Strukturen der Lamina densa dar (28) (*Grafik 1*). Seltener reagieren VP-

Seren mit Laminin 6, einem weiteren heterotrimeren Protein der Lamina lucida/Lamina densa, mit der $\beta 4$ -Untereinheit des $\alpha 6\beta 4$ -Integrin oder mit Kollagen Typ VII (15, 55).

Der Befall von Konjunktiven, Larynx oder Ösophagus erfordert stets eine systemische Therapie. Häufig wird die Kombination eines Corticosteroids mit Cyclophosphamid nach dem beim Pemphigus aufgeführten Pulsschema angewandt (78). Falls die Läsionen auf die Mundschleimhaut begrenzt sind, kann auch ein Therapieversuch mit Dapson, gegebenenfalls in Kombination mit einem oralen Corticosteroid, unternommen werden (7, 49, 115). Trotz aller therapeutischen Bemühungen führt die Erkrankung auch heute noch in etwa 20 Prozent der Patienten zur Erblindung (7).

Lineare IgA-Dermatose

Das klinische Bild der linearen IgA-Dermatose (LAD) kann erheblich variieren, die Inzidenz beträgt etwa 0,1 Neuerkrankungen pro 100 000. Teilweise finden sich uncharakteristische Erytheme oder urtikarielle Plaques, in anderen Fällen treten pralle Blasen oder gruppiert angeordnete Bläschen wie bei der Dermatitis herpetiformis Duhring auf (18). Eine Variante der Erkrankung, die häufig selbstlimitierend verläuft, betrifft vorwiegend Kinder und Jugendliche und wird auch als chronisch bullöse Dermatose des Kindesalters bezeichnet (18, 107) (Abbildung 3d). Auf humaner Spalthaut zeigen LAD-Seren ein epidermales, dermales oder kombiniertes Bindungsmuster (26, 106) (Abbildung 2). Als epidermale Autoantigene der LAD wurden BP180 und seine Spaltprodukte (LAD-1, LABD97) sowie BP230 identifiziert (37, 67, 121, 122). Etwa 20 Prozent der LAD-Seren weisen Reaktivität mit der NC16A-

Domäne von BP180 auf (93, 120). In LAD-Seren mit dermalem Bindungsmuster wurden unter anderem Antikörper gegen Kollagen Typ VII identifiziert (110).

Durch Therapie mit Dapson wird häufig eine rasche Besserung der Erkrankung erreicht (107). Mitunter ist jedoch eine zusätzliche Glucocorticoidgabe notwendig. Die LAD des Erwachsenenalters kann durch Narbenbildung im Bereich der Schleimhäute kompliziert werden. In diesen Fällen werden wie beim vernarbenden Pemphigoid aggressive Kombinationstherapien mit Glucocorticoiden und Cyclophosphamid angewandt.

Epidermolysis bullosa acquisita

Die Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) ist eine seltene Erkrankung, bei der Blasen und Erosionen häufig an mechanisch beanspruchten Körperstellen auftreten. Die Abheilung der Läsionen

erfolgt meist unter Narben- und Milienbildung und kann zu Nageldystrophie und vernarbender Alopezie führen (86). Die Autoantikörper sind gegen Kollagen Typ VII in der Sublamina densa gerichtet (108, 109) (Grafik 1). Dementsprechend binden die Serumautoantikörper (IgG, seltener IgA) in der indirekten Immunfluoreszenz an der dermalen Seite humaner Spalthaut (Abbildung 2b). Ein spezifischer Nachweis von Antikörpern gegen Kollagen Typ VII gelingt mittels Immunoblot dermalen Extrakte (76, 108) (Grafik 2a). Der immundominante Abschnitt von Kollagen Typ VII, die NC1-Domäne, steht in rekombinanter Form für den Nachweis mittels ELISA zur Verfügung (16, 61). Antikörper gegen Kollagen Typ VII werden auch bei Patienten mit der seltenen bullösen Variante des systemischem Lupus erythematodes gefunden (35, 36).

Die EBA verläuft in den meisten Fällen chronisch progredient. Die Mehrheit der Patienten spricht nicht auf eine Be-

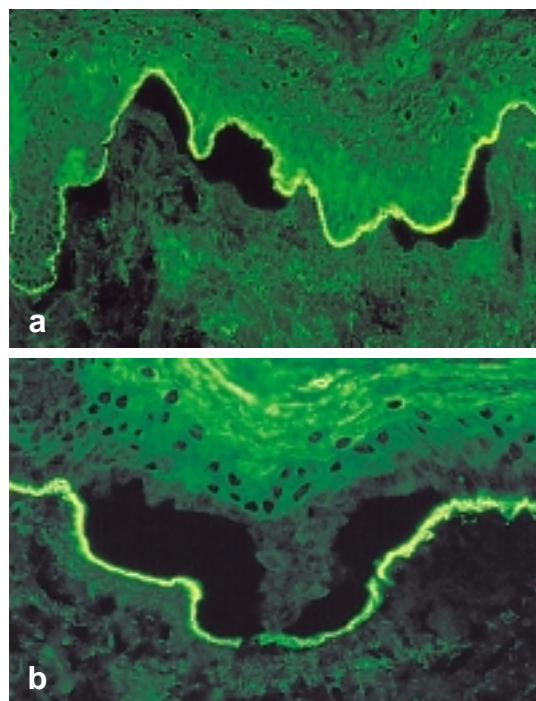
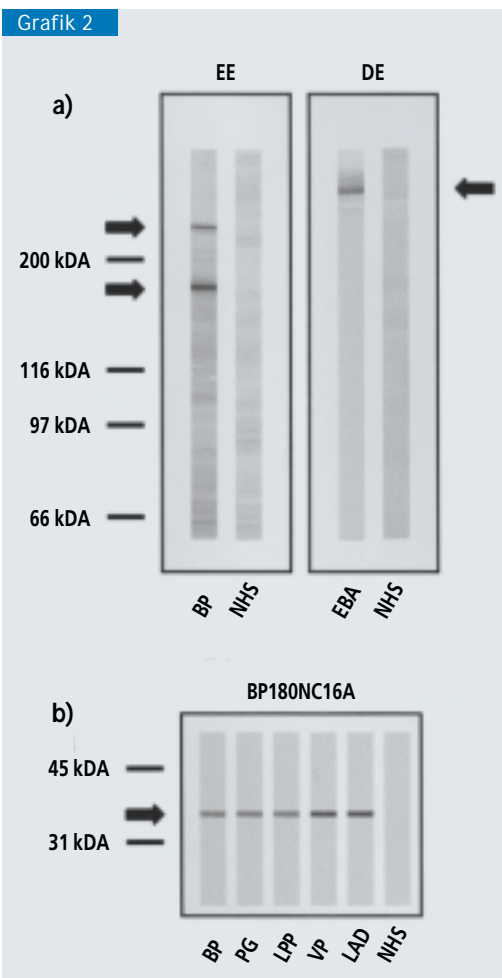


Abbildung 2: Indirekte Immunfluoreszenz auf NaCl-separierter humaner Spalthaut bei subepidermal Blasen bildenden Autoimmundermatosen. a) Eine Bindung der zirkulierenden Serumautoantikörper an die epidermale Seite der artifiziiell erzeugten Blase erfolgt bei bullösem Pemphigoid, Pemphigoid gestationis, vernarbendem Pemphigoid, Lichen planus pemphigoides und linearer IgA-Dermatose. b) Ein dermales Bindungsmuster tritt bei Epidermolysis bullosa acquisita sowie bei manchen Patienten mit vernarbendem Pemphigoid, bullösem systemischem Lupus erythematodes und linearer IgA-Dermatose auf.



a) Charakterisierung der Autoantikörper beim bullösen Pemphigoid (BP) und der Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) mittels Immunoblot eines epidermalen (EE) und eines dermalen Extraktes (DE) aus neonataler Vorhaut. Die extrahierten Proteine wurden im Immunoblot mit Seren von Patienten mit BP und EBA sowie dem Kontrollserum eines gesunden Spenders (NHS) inkubiert. Das BP-Serum zeigt Reaktivität mit epidermalem BP180 und BP230 (Pfeile), das EBA-Serum mit dermalem Kollagen Typ VII bei 290 kDa (Pfeil); b) Autoantikörperbildung gegen eine rekombinante Form der NC16A-Region von BP180 kann bei fünf verschiedenen subepidermal Blasen bildenden Autoimmundermatosen nachgewiesen werden. Gezeigt ist die Immunoblotuntersuchung des rekombinanten Fusionsproteins GST-NC16A1-5 mit Seren von Patienten mit bullösem Pemphigoid (BP), Pemphigoid gestationis (PG), Lichen planus pemphigoides (LPP), vernarbendem Pemphigoid (VP) und linearer IgA-Dermatose (LAD) sowie einem Kontrollserum (NHS).

handlung mit Glucocorticoiden, Azathioprin oder Cyclophosphamid an. Besserungen des Krankheitsbildes wurden nach Gabe von Ciclosporin, Dapson oder Colchizin sowie nach extrakorporaler Photopherese beschrieben (21, 22, 38, 112).

Dermatitis herpetiformis Duhring

Die Dermatitis herpetiformis (DH) tritt überwiegend im frühen und mittleren Erwachsenenalter auf und ist durch gerötete, häufig exkorierte Papeln an den Streckseiten gekennzeichnet; Bläschen sieht man selten. Die Erkrankung weist eine enge Assoziation mit HLA-DQw2 auf und ist im Gegensatz zu Nordeuropa und Ungarn hierzulande selten (85). Die direkte Immunfluoreszenz zeigt granuläre IgA-Ablagerungen in der papillären Dermis. Das Zielantigen in der Haut der Patienten ist derzeit jedoch noch nicht bekannt. Die DH ist mit einer gluten-sensitiven Enteropathie assoziiert (52, 68) und bei beiden Erkrankungen finden sich Serumantikörper der IgA-Klasse gegen Endomysium (19). Als Antigen der IgA-Endomysiumantikörper wurde die Gewebstransglutaminase identifiziert (24, 25, 88), die seit kurzem auch in ELISA-Systemen eingesetzt wird (25, 88, 91). Im Zentrum der Therapie der DH steht eine konsequente glutenfreie Ernährung, unter der sich die Hautveränderungen langsam bessern und die das Risiko der Entwicklung eines gastrointestinalen Lymphoms bei den Patienten vermindert (34, 84). Daneben führt die orale Gabe von Dapson typischerweise zu einer raschen Besserung von Juckreiz und Hautbefund.

Perspektiven

Die derzeitige Therapie bullöser Autoimmundermatosen beruht auf dem Prinzip einer unspezifischen Immunsuppression. Die Verfügbarkeit von rekombinanten Formen der Autoantigene eröffnet nun den Weg zu spezifischeren Therapiekonzepten. Die pathogenetische und funktionelle Bedeutung spezifischer Antikörper gegen Desmoglein 1, Desmoglein 3 und BP180 wurde in vivo und in vitro nachgewiesen (2, 3, 65, 97). Darüber hinaus korrelieren die Serum-



Abbildung 3: Klinische Befunde bei subepidermal Blasen bildenden Autoimmundermatosen. a) pralle Blasen, Erosionen und Krusten am Oberschenkel eines Patienten mit bullösem Pemphigoid; b) gerötete Papeln und urtikarielle Plaques am Unterbauch einer Patientin mit Pemphigoid gestationis zwei Wochen postpartal; c) Synechien der Konjunktiven bei einer Patientin mit vernarbendem Pemphigoid; d) fibrinbelegte Erosionen der Mundschleimhaut bei einem dreijährigen Jungen mit linearer IgA-Dermatose.

spiegel dieser Antikörper mit der Krankheitsaktivität (32, 96). In einem neuen Therapieansatz könnten die Autoantikörper der Patienten extrakorporal durch Immunadsorption mit rekombinanten Formen der Autoantigene eliminiert werden. Der Vorteil dieser Behandlung gegenüber der Plasmapherese oder der herkömmlichen Immunadsorption, bei der Immunglobuline unabhängig von ihrer Antigenspezifität aus dem Plasma des Patienten entfernt werden, besteht in einer spezifischen Elimination der pathogenetisch relevanten Antikörper. Ein weiteres innovatives Therapiekonzept könnte die Herstellung toxin-konjugierter Autoantigene, die zur Schädigung antigenspezifischer T- oder B-Zellen führen, darstellen. In vitro ist es kürzlich gelungen, eine Hybridomzelllinie, die Antikörper gegen Desmoglein 3 produziert, spezifisch zu schädigen. Durch Inkubation der Hybridomzellen

mit einem chimären Protein, das antigene Abschnitte von Desmoglein 3 sowie ein modifiziertes Exotoxin von *Pseudomonas* enthielt, kam es zu einer dosisabhängigen Reduktion der Zellzahl (83). Möglicherweise findet in Zukunft auch die Vakzinierung mit rekombinanten Autoantigenen mit dem Ziel der Induktion einer immunologischen Toleranz bei der Therapie bullöser Autoimmundermatosen und auch anderer Autoimmunerkrankungen Berücksichtigung.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 2001; 98: A 1320–1325 [Heft 20]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Detlef Zillikens
Universitäts-Hautklinik
Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg
E-Mail: zillikens-d.derma@mail.uni-wuerzburg.de