



INFEKTIONEN

Autoreaktivität bei atopischer Dermatitis – durch Pilzinfektionen ausgelöst?

HUMANE MANGANSUPEROXIDDISMUTASE ALS AUTOALLERGEN

von Peter Schmid-Grendelmeier

Körpereigene Proteine können als Autoallergene bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis eine wesentliche Rolle spielen. Auf der Haut lebende Hefepilze können mit der Zeit durch eine Kreuzreaktion zu einer Autoallergie auf körpereigene Substanzen führen. Sowohl bei extrinsischer als auch intrinsischer atopischer Dermatitis konnte eine Autoimmunreaktion auf humane Mangansuperoxiddismutase nachgewiesen werden. Diese Komplikation spricht für eine frühzeitige und konsequente antientzündliche sowie antimykotische Behandlung von Ekzemschüben.

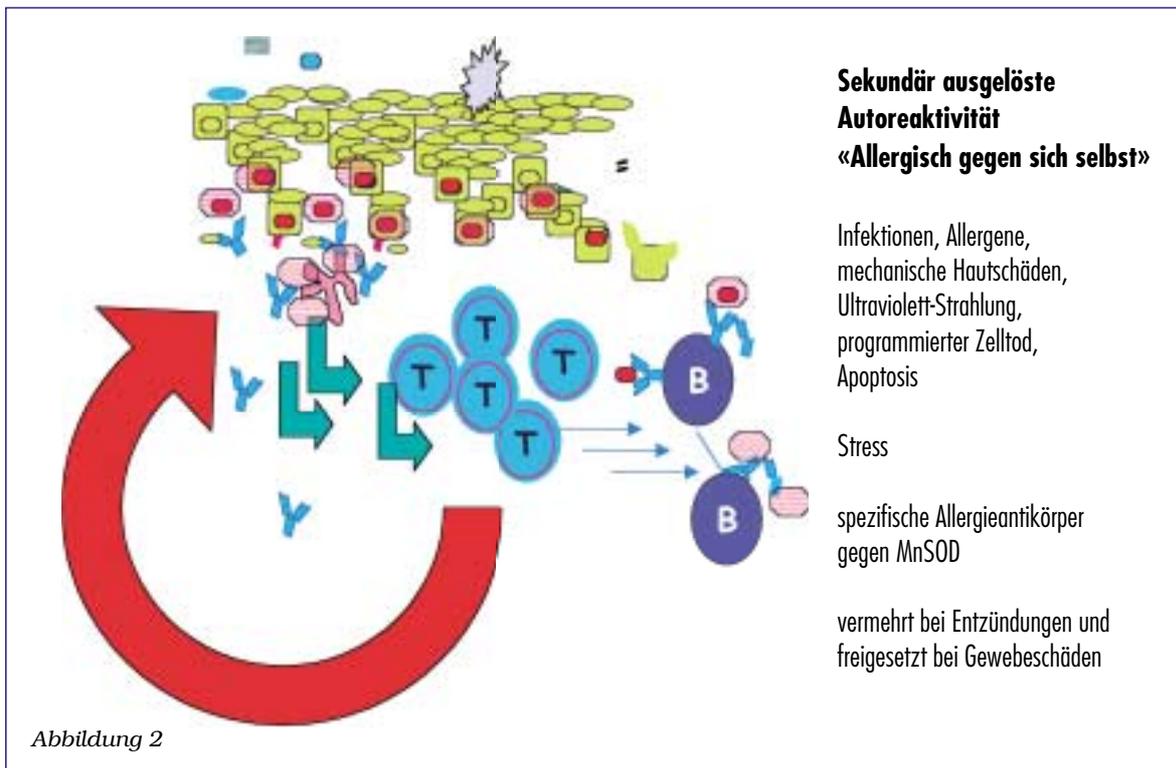
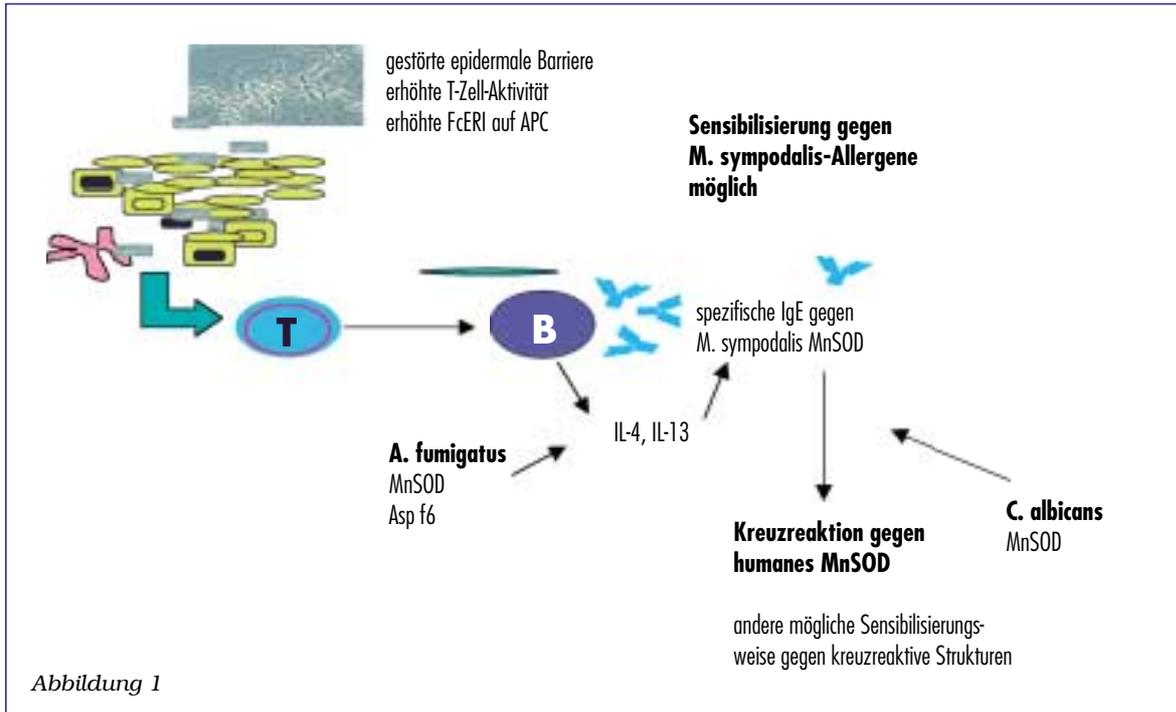
Bei Mangansuperoxiddismutase handelt es sich um ein antioxidativ wirkendes Enzym, welches die DNA der Mitochondrien vor oxidativen Schäden schützt. Bei oxidativem Stress, mechanischem Trauma beziehungsweise bei UV-Strahlung wird das Enzym hochreguliert. Es gibt Hinweise dafür, dass die humane

Mangansuperoxiddismutase (MnSOD) in schweren chronisch-allergischen Prozessen Autoimmunreaktionen auslösen kann. Insbesondere konnte bei Patienten mit allergischer bronchopulmonaler Aspergillose, die sich auf MnSOD von *Aspergillus fumigatus* sensibilisiert hatten, eine positive Hautreaktion und spezifische T-Zellproliferation sowie eine Kreuzreaktion auf MnSOD verschiedenen Ursprungs nachgewiesen werden (Abbildung 1 und 2).

In unserer Studie wurde die mögliche Rolle von MnSOD als Autoallergen bei Neurodermitispatienten sowie verschiedenen Kontrollgruppen untersucht. Dazu wurden mehrere rekombinant hergestellte, strukturell verwandte MnSOD-Proteine verwendet, die teils denjenigen aus Pilzen und teils dem humanen Enzym entsprechen.

Untersucht wurden 69 Patienten mit atopischer Dermatitis und anderen entzündlichen Hauterkrankungen sowie allergischem Asthma. 29, das heisst 36 Prozent der 69 untersuchten Patienten mit atopischer Dermatitis, wiesen eine IgE-spezifische Immunantwort auf humanes MnSOD auf. Das Serum von Patienten mit anderen Dermatosen (Psoriasis) und Patienten mit allergischem Asthma und gesunden Probanden enthielt keine erhöhten spezifischen IgE-Werte. Die spezifischen IgE-Antikörper korrelierten auch hochgradig mit der mittels SCORAD erfassten Krankheitsaktivität ($R = 0,783$, $p < 0,0001$). Humanes MnSOD löste bei sensibilisierten Patienten in vitro eine T-Zell-Proliferation und in vivo positive Reaktionen im Atopie- und im Pricktest aus.

Immunhistochemische Untersuchungen an läsionaler Haut von Neurodermitispatienten zeigten eine vermehrte Expression von MnSOD. Zudem war diese stadienabhängig oder durch Allergenapplikation hochregulierbar. Ausgelöst wird die primäre Sensibilisierung auf humanem



MnSOD vermutlich durch strukturell ähnliche und damit kreuzreagierende MnSOD von verschiedenen Pilzen wie vor allem von *Aspergillus fumigatus* und *Malassezia sympodialis*. Diese kommt durch eine so genannte molekulare Mimikry zustande, bei der durch eine (zufällige) molekulare Ähnlichkeit zwischen mikrobiellen und menschlichen Molekülen die Abwehrzellen und Immunglobuline auch körpereigene Strukturen angreifen, sich also Allergien auf körpereigene Bestandteile entwickeln. Auf MnSOD sensi-

bilisierte Patienten zeigten alle eine deutlich positive Hauttestreaktion auf diese Pilzextrakte. Zudem deutete als ein weiterer Hinweis auf die Kreuzreaktivität die Beobachtung hin, dass rekombinantes MnSOD imstande war, die Bindung von spezifischem IgE an Pilzextrakte effizient zu inhibieren (CAP-Inhibition).

Interessanterweise wiesen zwei Patienten eine Sensibilisierung auf humanes MnSOD auf, welche am intrinsischen Typ der atopischen Dermatitis litten. Bei diesem

Subtyp ist definitionsgemäss keine Sensibilisierung auf übliche Inhalations- oder Nahrungsmittelallergene vorhanden. Ebenso treten im Serum keine erhöhten Gesamt-IgE-Werte auf. In einer anderen Studie konnte bei Neurodermitispatienten, welche nicht auf andere Allergene reagierten, eine Reaktion auf *Malassezia-sympodalis*-Allergene festgestellt werden. Deshalb ist anzunehmen, dass ein Teil der Patienten mit intrinsischer atopischer Dermatitis auf seltene und in gängigen Allergenstandards meist nicht vorhandene Allergene wie *Malassezia sympodalis*, *Staphylococcus aureus* oder Autoallergene reagieren.

Die Auslösung von Autoimmunreaktionen durch MnSOD kann bei einer Untergruppe von Patienten mit atopischer Dermatitis ein wichtiger stressabhängiger, krankheitsaggravierender Faktor sein. Insbesondere werden bei schweren Exazerbationen solche Autoreaktivitätsprozesse begünstigt. Die praktische Konsequenz, welche aus einer Autoreaktivität auf humanes MnSOD resultiert, ist die frühzeitige Behandlung eines Krankheitschubes mit antiinflammatorischen Wirkstoffen wie Kortikosteroiden oder

Calcineurin-Inhibitoren. Mehrere Studien haben auch gezeigt, dass ein Teil der Patienten von einer antimykotischen Therapie profitieren kann. Es sind jedoch sicherlich noch weitere Studien zur Bedeutung der antientzündlichen und antimykotischen Therapie und deren Einfluss auf mögliche Autoreaktivitätsprozesse bei Neurodermitis notwendig. ●

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier

Leiter der Allergiestation

Dermatologische Klinik

UniversitätsSpital Zürich

Gloriastrasse 31

8091 Zürich

E-Mail: peter.schmid@usz.ch

Literatur:

Schmid-Grendelmeier P., Flückiger S., Disch R., Trautmann A., Wüthrich B., Blaser K., Scheynius A. and Cramer R.: IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1068–1075.
