

Atopisches Ekzem: Genetische Ursache oder umweltbedingt?

TEIL 1: SUBTYPEN UND GENETISCHE FAKTOREN

Von Brunello Wüthrich und Regula Patscheider

Das atopische Ekzem ist eine multifaktorielle Hauterkrankung. Unter anderem werden genetische und umweltbedingte Faktoren sowie Veränderungen der Hautstruktur und immunologische Ursachen, die auf komplexe Weise interagieren, dafür verantwortlich gemacht. Es sind zwei Subtypen des atopischen Ekzems zu unterscheiden, die eine unterschiedliche Prognose in Bezug auf die Allergiekarriere haben. Teil 1 dieses Beitrags geht auf die genetisch bedingten Ursachen der Erkrankung ein.

Das atopische Ekzem ist eine chronisch wiederkehrende, entzündliche Hauterkrankung, die durch ekzematöse Läsionen an typischer Lokalisation sowie Hauttrockenheit, starken Juckreiz und vielfältige pathophysiologische Aspekte gekennzeichnet ist (Abbildung 1).

Gemäss der neuen Nomenklatur der WAO (World Allergy Organization) ist die Bezeichnung «Ekzem» als Oberbegriff zu verwenden, der die Subtypen der atopischen Dermatitis umfasst, nämlich das IgE-vermittelte atopische Ekzem und das nicht-IgE-vermittelte nicht atopische Ekzem.

Zwei Subtypen des atopischen Ekzems und Allergiekarriere

Die meisten Patienten mit atopischem Ekzem weisen gegenüber den herkömmlichen Umweltallergenen serologisch hohe Konzentrationen sowohl beim Gesamt-IgE als auch bei den allergenspezifischen IgE auf. Auch fallen ihre Pricktests und intrakutanen Testreaktionen positiv aus. Bei einer Untergruppe von Kindern und Erwachsenen finden sich jedoch bei klinisch völlig typischem Bild des atopischen Ekzems absolut normale Gesamt-IgE-Werte und keinerlei nachweisbare Sensibilisierungen gegenüber Inhalations- oder Nahrungsmittelallergenen. Hierbei handelt es sich um den sogenannten «intrinsic» Subtyp des atopischen Ekzems, ohne frühere oder aktuelle allergisch bedingte respiratorische Erkrankung. Die Prävalenz der Patienten des «intrinsic» Subtyps wurde in einer neueren Studie mit 5,4 Prozent angegeben. Dass die Prävalenzrate bei jüngeren Teilnehmern mit 15 bis 45 Prozent deutlich höher ist, lässt sich auf das Vorkommen einer transienten Form des Ekzems zurückführen (1). In einer europäischen Multizenterstudie mit 314 Patienten, die das Schwergewicht auf Atopie-Patchtests mit Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen hatte, entsprachen 7 Prozent der Fälle dem «intrinsic» Typ, das heisst, alle diese Patienten hatten negative Prick- oder IgE-Tests. Offenbar lag hier keine Soforttypsensibilisierung, sondern nur eine Spättypreaktivität auf eines oder mehrere der getesteten Allergene vor. Ein positiver Atopie-Patchtest für ein bestimmtes Allergen lag bei 17 Prozent aller Patienten vor, das heisst, auch bei einem



Abbildung 1: Schuppung und Risse bei Zehen eines Atopikers

«intrinsischen» Typ kann gelegentlich ein positiver Atopie-Patchtest bei negativem Prick- oder RAST-Test vorkommen (2).

Bei 70 Prozent der Patienten mit atopischem Ekzem manifestiert sich die Erkrankung innerhalb der ersten fünf Lebensjahre (3). Bei 30 bis 60 Prozent der Kinder beginnt im Laufe von Monaten oder Jahren die sogenannte Allergiekarriere (atopic march): Diese Kinder entwickeln ein Asthma bronchiale, eine Pollinose oder eine ganzjährige allergische Rhinitis (4). Wie eine Studie mit 1335 14-Jährigen mit atopischer Anamnese zeigte, trat zuerst das Ekzem auf und kurz danach das Asthma bronchiale, das bei 41 Prozent bereits nach zwei weiteren Jahren manifest wurde (5).

Beim nicht-IgE-vermittelten Subtyp tritt Asthma selten auf

Zur Verhinderung einer Asthmaentwicklung erwies sich in der ETAC-Studie (early treatment of the atopic child) eine präventive Langzeittherapie (18 Monate) mit Antihistaminika als erfolgreich. Von den mit Cetirizin behandelten Kindern mit Sensibilisierungen gegenüber Gräserpollen und/oder Hausstaubmilben wies die Verumgruppe signifikant weniger Anzeichen für die Entwicklung eines späteren Asthmas auf als die Placebogruppe. Auch im 18-monatigen Follow-up nach der Behandlung hielt die günstige Wirkung bei den gegen Gräserpollen Sensibilisierten an. Bei Kindern, die gegenüber Hausstaubmilben sensibilisiert waren, verringerte sich der Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe bezüglich der kumulativen Prävalenz von Asthma graduell. Es gab unmittelbar nach dem Absetzen der Behandlung jedoch keine Evidenz für einen Reboundeffekt. Hingegen bestand in der Placebogruppe ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von Asthma für Kinder, die gegenüber Hühnereiweiss, Hausstaubmilben, Gräserpollen oder Katzenhaar sensibilisiert waren. Im Vergleich zu den vorübergehend und spä-

ter Sensibilisierten hatten die früher und stärker Sensibilisierten ein deutlich höheres Asthmarisiko. Bei der Interpretation solcher Subgruppen-Nachuntersuchungen ist Vorsicht geboten. Sicherlich bedarf es noch weiterer Untersuchungen, doch der Nutzen der Cetirizinbehandlung für die Asthmaprävention bei Sensibilisierungen gegenüber Hausstaubmilben oder Gräserpollen war deutlich (relatives Risiko für Asthmaentwicklung 0,6, 95%-KI 0,4–0,9) (6, 7).

Zwei andere Studien besagen, dass Kinder mit der nicht atopischen Variante des atopischen Ekzems selten an Asthma erkranken (8, 9): Von 77 untersuchten zweijährigen Kindern mit atopischem Ekzem konnten 64 Prozent dem IgE-vermittelten Subtyp zugewiesen werden, bei 21 Prozent trat bis zum Alter von 11 Jahren Asthma auf, und 15 Prozent erwiesen sich als Vertreter des nicht-IgE-vermittelten Subtyps des atopischen Ekzems (8). Die Persistenz des atopischen Ekzems war in der Nachuntersuchung bei den Nicht-Atopikern (67%) höher als bei den «frühen» (43%) und «späten» Atopikern (44%). 60 Prozent der «frühen» und 25 Prozent der «späten» Atopiker entwickelten Asthma. Keines der nicht atopischen Kinder erkrankte bis 11-jährig an Asthma.

In der zweiten Studie ergab die Nachkontrolle bei 22 Kindern im Alter zwischen zwei und vier Jahren mit atopischem Ekzem acht Jahre später, dass bei 68 Prozent das Ekzem weiter bestand. Zudem litten 45 Prozent an Asthma und 41 an saisonaler Rhinokonjunktivitis (9). Die Sensibilisierungen gegenüber den häufigsten Aeroallergenen (CAP-Test mit Sx1) waren von 50 auf 80 Prozent gestiegen, während sie gegenüber Nahrungsmittelallergenen (CAP-Test mit fx5) von 41 auf 27 Prozent gesunken waren. Bei 4 von 7 Kindern mit nicht-IgE-assoziiertem atopischem Ekzem liessen sich immer noch keine Sensibilisierungen nachweisen. Aber bei 3 hatte sich das intrinsische zu einem extrinsischen atopischen Ekzem weiterentwickelt. 1 dieser Kinder litt neu an Asthmasymptomen, wobei das Risiko der Asthmaentwicklung im Alter von zwei Jahren beim extrinsischen Typ viel höher ist als beim intrinsischen.

Genetische Faktoren

Das atopische Ekzem tritt familiär gehäuft auf. Studien mit Zwillingen wiesen eine Übereinstimmungsrate von 0,72 bis 0,86 bei eineiigen und 0,21 bis 0,23 bei zweieiigen Geschwisterpaaren auf (10). Für die Vererbung der Erkrankung kann kein einzelnes Gen verantwortlich gemacht werden (11). Es wird nach krankheitsspezifischen Allelen geforscht sowie nach Genen, die mit anderen Charakteristiken allergischer Erkrankungen assoziiert sind (12, 13). In einer europäischen Studie mit 200 Familien be-

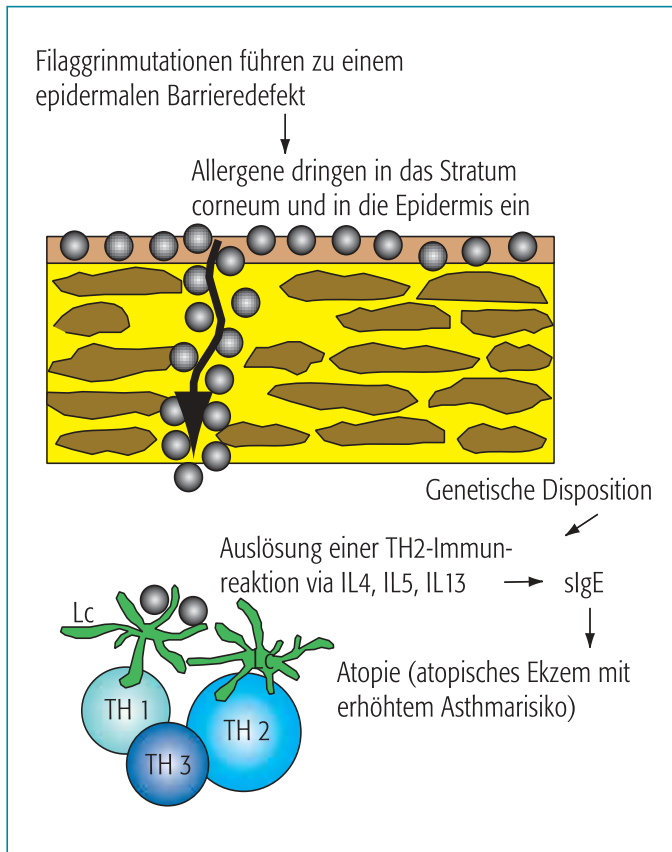


Abbildung 2: Der Verlust der Filaggrinpeptide führt zu einem epidermalen Barrieredefekt. Allergene können vermehrt eindringen und Entzündungsreaktionen auslösen.

tröffener Geschwister wurde nach den Phänotypen atopisches Ekzem und Sensibilisierungen gegenüber Allergenen gesucht. Eine Region mit höchster Überlappung wurde auf dem Chromosom 3q2 vorgefunden (Referenz in 12). Eine weitere Studie untersuchte 148 Familien auf intermediäre Phänotypen einschliesslich Asthma und Gesamt-IgE. Dabei wurden fünf assoziierte Genloci auf den Chromosomen 1q21, 17q25, 20p, 16q und 5q31 identifiziert (Referenz in 12). Eine schwedische Studie mit 197 Zwillingspaaren identifizierte vier Phänotypen und elf Genloci, die mit sämtlichen unterschiedlichen Phänotypen assoziiert waren, die vom Schweregrad des atopischen Ekzems über die allergenspezifischen IgE bis zur direkten Diagnose des atopischen Ekzems reichten. Schliesslich untersuchte eine dänische Studie eine kleine Patientenzahl von Geschwisterpaaren und fand eine Assoziation mit drei Lokalisationen innerhalb des Genoms. Nicht alle diese Lokalisationen sind jedoch stabil genug. Bei genauerer Betrachtung führen die meisten dieser aus genomweiten Untersuchungen gewonnenen Assoziationen nicht zu einer effektiven Identifikation spezifischer Gene. Diese sind in (12) zusammengefasst.

Filaggrinmutationen hauptverantwortlich für atopische Prädisposition

Filaggrin (filament-aggregating protein) und dessen Gen FLG ist mit vielen anderen in die terminale Differenzierung involvierten Genen auf dem epidermalen Differenzierungskomplex auf Chromosom 1q21 lokalisiert. Das initiale Produkt des FLG-Gens ist Profilaggrin, die Hauptkomponente der Keratohyalin granula im Stratum spinosum. Durch posttranskriptionale Modifikation wird Profilaggrin proteolytisch in vielfache Kopien des Filaggrinpeptids aufgespalten. Während der Differenzierung im Stratum granulosum binden die Filaggrinpeptide an das Keratinzytoskelett und führen zur Aggregation der Keratinfilamente. Das Keratinzytoskelett ist in diesen oberen granulären Zellen durch eine wachsende Anzahl desmosomaler Proteine fest mit der Zellmembran verankert. Filaggrin bringt das Zytoskelett zum Kollabieren, wodurch die Keratinozyten zu Schuppen abgeflacht werden (15, 16).

Filaggrinpeptide sind für eine intakte epidermale Barriere von entscheidender Bedeutung. Durch Mutationen im Profilaggrin-Gen kommt es zum Verlust der Filaggrinpeptide in der Barriere. Dieser epitheliale Barrieredefekt beeinflusst die Ätiologie des atopischen Ekzems massgeblich (15, 16, 17, 14). Zudem stellen die FLG-Mutationen ein beachtliches Risiko für Asthma bei Patienten mit Ekzemen (17) dar. Es ist anzunehmen, dass mindestens die Hälfte der Kinder mit moderatem bis schwerem Asthma FLG-Mutationen aufweist und vielleicht bei 20 Prozent der Asthmapatienten diese Gendefekte eine Rolle spielen, wobei das Asthma in diesen Fällen sekundär zum atopischen Ekzem in Erscheinung tritt.

Diese neuen Erkenntnisse führen auch zur Entwicklung neuer Therapieansätze. Ein Ansatz ist die Festigung der Hautbarriere, indem Filaggrin in Externa zugeführt wird. Damit könnte der Filaggrinmangel in der terminalen epidermalen Differenzierung ausgeglichen werden. Durch rechtzeitige Erkennung von Risikokindern mit FLG-Mutationen können frühzeitige Präventionsmassnahmen eingeleitet werden (18) (siehe auch Teil 2 dieses Beitrags).

Filaggrin (filament-aggregating protein)

ist eines der hauptverantwortlichen Gene für das atopische Ekzem. Mutationen in diesem Gen, die zur Verminderung von Filaggrin bis zum totalen Verlust der Filaggrinexpression (bei Homozygotie) in den äusseren Hautschichten führen, begünstigen Phänotypen, die in die atopische Karriere involviert sind.

Die Hälfte oder mehr Kinder mit moderatem bis schwerem atopischen Ekzem weisen Filaggrinmutationen auf. Dieser Gendefekt wurde zuerst bei Patienten mit Ichthyosis vulgaris festgestellt. Ein Drittel der Ichthyose-Patienten leidet gleichzeitig an einem atopischen Ekzem. Die prävalenten Genmutationen stellen auch einen Risikofaktor für die Entwicklung von Kontaktallergien dar (19). ●

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Brunello Wüthrich

Facharzt FMH für Allergologie und Dermatologie

Spital Zollikerberg, Trichtenhauserstrasse 20, 8125 Zollikerberg

E-Mail: bs.wuethrich@bluewin.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- Fölster-Holst R, Pape M. et al.: Low prevalence of the intrinsic form of atopic dermatitis among adult patients. *Allergy* 2006, 61, 629–632.
- Darsow J, Laifaoui U. et al.: The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004, 59, 1318–1325.
- Williams H.C., Wüthrich B.: The natural history of atopic dermatitis. In: Williams HC (Ed): *Atopic dermatitis. The epidemiology, causes and prevention of atopic eczema*. Cambridge University Press 2000, 41–59.
- Wüthrich B.: Natural history of atopic eczema. Chapter 14. In: J. Ring, B. Przybilla, T. Ruzicka (Eds.) *Handbook of Atopic Dermatitis*. 2nd Edition. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2006, 150–156.
- Åberg N., Engstrom I.: Natural history of allergic disease in children. *Acta Paediatr Scand* 1990, 79, 206–211.
- ETAC Study Group: Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: first results of ETAC. *Pediatr Allergy Immunol* 1998, 9, 116–124.
- Warner J.O. for the ETAC Study Group: A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108: 929–937.
- Novembre E., Cianferoni A., et al.: Natural history of «intrinsic» atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56, 452–453.
- Wüthrich B., Schmid-Grendelmeier P.: Natural course of AEDS. *Allergy* 2002, 57, 267–268.
- Wüthrich B., Baumann E., et al.: Total and specific IgE (RAST) in atopic twins. *Clin Allergy* 1981, 11, 147–154.
- Elliot K., Forrest S., Genetics of Atopic Dermatitis. In: Bieber Th., Leung D.Y.M. (Eds.). Marcel Dekker, New York-Basel 2002; 81–110.
- Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. for the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Group: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; 61, 969–987.
- Cookson W.O., Moffatt, M.F.: The genetics of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002, 2, 383–387.
- Palmer C.N., Irvine A.D. et al.: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006, 38, 441–446.
- Hudson T.J.: Skin barrier function and allergic risk. *Nature Genetics* 2006, 38, 399–400.
- Irvine A.D., McLean W.H.I.: Breaking the (un)sound barrier. *J Invest Dermatol* 2006, 126, 1200–1292.
- Marenholz I., Nickel R. et al.: Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118, 866–871.
- Wöllner K., Novak N: Neues zur Pathogenese der atopischen Dermatitis. *Haut* 2007, 18, 27–30.
- Novak N. et al.: Loss-of-Function Mutations in the Filaggrin Gene and Allergic Contact Sensitization to Nickel. *J Invest Dermatol* 2007 Nov 29 (Epub ahead of print).