

Pemphigus-Erkrankungen – ein aktueller Überblick

Nach einem Vortrag der Autorin am 7. Arab-European Congress for Dermatology, 22. bis 23. März 2019, in Kairo

MARGUERITE KRASOVEC RAHMANN



Marguerite
Krasovec Rahmann

Die autoimmun-bullösen Dermatosen sind eine seltene heterogene Gruppe von blasenbildenden Krankheiten mit Befall der Haut und der Schleimhäute, deren Zielantigene die Epidermis, die Dermis oder die dermo-epidermale Junktion sind. Zu diesen zählen

- ▲ Pemphigoid-Erkrankungen
- ▲ Pemphigus-Erkrankungen
- ▲ Epidermolysis bullosa acquisita
- ▲ Dermatitis herpetiformis (Morbus Duhring).

Die Pemphigus-Erkrankungen sind seltener als die Pemphigoid-Erkrankungen. Sie treten im Durchschnitt im 60. Lebensjahr, die Pemphigoid-Erkrankungen zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr auf, Letztere also bei deutlich älteren und daher multimorbiden Personen. Das erklärt teilweise die 1-Jahres-Mortalität des bullösen Pemphigoids von 20 bis 40 Prozent.

Die verschiedenen Pemphigus-Formen

Pemphigus vulgaris ist bedingt durch eine humorale autoimmune Antwort. Die Pemphigus-Erkrankungen entstehen aufgrund einer Attackierung der Epithelien durch IgG-Autoantikörper (Ak), wobei eine Akantholyse Blasen und Erosionen verursacht. Meist sind Schleimhäute (75%) befallen, die Haut etwas seltener. Früher, vor der Ära der systemischen Kortikosteroide



und in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, lag die Mortalität bei 50 Prozent, bedingt durch verbrennungsähnliche Komplikationen.

Pemphigus-verdächtig sind Mundschleimhautveränderungen, die sich als chronische, das heisst mehr als 8 Wochen bestehende oder rezidivierende «Apften» manifestieren. Pemphigus vulgaris tritt auch auf der Kopfhaut auf (60%), was zu umschriebenen und persistierenden Erosionen und bis zur irreversiblen Alopezie führen kann. Weitere Prädispositionsstellen vom Pemphigus vulgaris sind zudem der Oberkörper und die Leisten.

Pemphigus foliaceus zeigt sich mit juckenden, schuppenden und krustösen Erosionen in seborrhoischen Arealen. Da die Spaltbildung sehr oberflächlich erfolgt, sieht man fast nie Blasen. In der Abbildung (Seite 26) erkennt man kleine Blasen und Erosionen auf dem Rücken eines Patienten.

Eine seltene Variante von Pemphigus ist der paraneoplastische Pemphigus, aktuell auch PAMS (Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome) genannt. Diese Variante ist mit dem Castleman-Tumor (Hypertrophie der Lymphknoten mit angiofollikulärer Hyperplasie), anderen Lymphomen, Nasopharynxkarzinomen und Bronchiolitis obliterans assoziiert. PAMS zeigt sich durch eine schwere hämorrhagische, therapieresistente Stomatitis, polymorphen, meist lichenoiden Hautveränderungen und den Befall der inneren Organe.

Die klinischen Unterformen innerhalb der Pemphigus-Gruppe sind in der Tabelle dargestellt.

Tabelle:

Unterformen von Pemphigus

Pemphigus vulgaris

▲ muköser Typ

▲ mukokutaner Typ

Pemphigus vegetans

IgA-Pemphigus Spektrum

▲ subkorneale pustulöse Dermatoze

▲ intraepidermale neutrophile IgA-Dermatoze

Paraneoplastischer Pemphigus

Pemphigus foliaceus

Senear-Usher-Syndrom Pemphigus erythematosis/Pemphigus seborrhoicus

Fogo selvagem

(endemischer Pemphigus foliaceus)



Abbildung: Pemphigus foliaceus auf dem Rücken eines Patienten

Pathogenese der Pemphigus-Erkrankungen

Co-Faktoren in der Entwicklung eines Pemphigus sind eine genetische Veranlagung, Umweltfaktoren, Medikamente (Thiole wie in Penicillamin, Antihypertensiva, insbesondere ACE-Hemmer) und eventuell Herpesviren. Bei Erstauftreten einer Pemphigus-Erkrankung nach Beginn der Einnahme eines Medikaments sollte somit ein Zusammenhang überprüft werden.

Die Zielstrukturen von Pemphigus sind Antigene von epidermalen Desmosomen auf den Keratinozyten. Es handelt sich um IgG4-Auto-Ak gegen die Membranproteine Desmoglein 1 und 3, welche zur Gruppe der Cadherine gehören. Die spezifischen Auto-Ak setzen durch die Bindung an Zielstrukturen auf der Zellmembran die Akantholyse in Gang. Der muköse Typ von Pemphigus vulgaris mit meist fehlendem Hautbefall zeigt tiefe Blasen in der Mundschleimhaut. Der Pathomechanismus basiert auf der Bildung von Anti-Desmoglein-3-IgG-Auto-Ak. Der mukokutane Typ mit Haut- und Schleimhautbefall zeigt Blasen in den tiefen Schichten der Epithelien und der Epidermis. Der Pathomechanismus sind Anti-Desmoglein-3- und 1-IgG-Auto-Ak. Beim Pemphigus foliaceus, gekennzeichnet durch oberflächliche Blasen der Haut ohne Schleimhautbeteiligung, sind isolierte Anti-Desmoglein-1-Ak charakteristisch.

Diagnostik

Die Diagnose eines Pemphigus erfolgt mittels Histologie, unterstützt durch die Immunfluoreszenzmikroskopie:

- a) *Direkte Immunfluoreszenz* des Gewebes (DIF): Diese ist der Referenzstandard in der Diagnose von autoimmunbullösen Dermatosen und eruiert gewebefixierte Antikörper. Die Sensitivität beträgt 96 bis 100 Prozent.
- b) Die *indirekte Immunfluoreszenz* (IIF) erlaubt eine semiquantitative Eruiierung von Serum-IgG-Auto-Ak auf Spalthaut.

Serologische Tests mittels *ELISA* erfassen mit 96 bis 100 Prozent Sensitivität und Spezifität die zirkulierenden Auto-Ak und deren Titer gegen Desmoglein 1 und 3. Diese korrelieren mit der Krankheitsaktivität und kündigen ein Rezidiv an. Ein unterstützendes Element in der Diagnose des paraneoplastischen Pemphigus ist die Bestimmung von Envoplakin-Auto-Ak mittels *ELISA*.

Kommerziell vorgefertigte *Biochipmosaik-Technologien* erlauben die gleichzeitige Detektion von verschiedenen zirkulierenden Serum-Auto-Ak.

Immunoblot/Immunopräzipitation benützen als Grundlage epidermale und dermale Extrakte von normaler Haut und geben Information über das Molekulargewicht des Zielantigens.

Klinischer Verlauf

Der Krankheitsverlauf eines Pemphigus kann über Jahre anhalten. Da Antikörper gegen Membranproteine als pathogenetisch zentral gelten, stehen immunsuppressive Ansätze zur Bildung von Ak im Vordergrund. Therapie der Wahl sind systemische Kortikosteroide in einer Dosierung von 1 mg/kg/KG und adjuvant Azathioprin oder Mycophenolatmofetil. Gute Erfolge als Adjuvans, aber auch als First-Line-Therapie gibt es mit Rituximab, einem Antikörper, welcher gegen CD20-positive B-Zellen wirkt. Potenzielle Nebenwirkungen sind Infektionen, Leukopenie und Allergien. Weiter kommen intravenöse Immunglobuline und Plasmapherese infrage. ▲

Korrespondenzadresse:
Dr. Marguerite Krasovec Rahmann
Lilie Zentrum
Uitikonstrasse 9
8952 Schlieren
E-Mail: dr.krasovec@derma-limmattal.ch