

Bullöse Autoimmundermatosen

Moderne serologische Testverfahren ermöglichen genaue Diagnose

ARTEM VOROBYEV, CHRISTOPH M. HAMMERS, DETLEF ZILLIKENS, ENNO SCHMIDT

Durch moderne Diagnoseverfahren lassen sich die unterschiedlichen Formen blasenbildender Autoimmundermatosen heute sehr gut identifizieren und damit auch besser therapieren. Entscheidend ist dabei meist eine genaue Bestimmung des Zielantigens.

Blasenbildende Autoimmundermatosen stellen eine heterogene Gruppe von etwa ein Dutzend Erkrankungen dar, die in drei Gruppen aufgeteilt werden können. Pemphigusserkrankungen werden durch Antikörper gegen desmosomale Proteine verursacht, was sich histopathologisch als intraepidermale Spaltbildung darstellt. Bei den Pemphigoiderkrankungen zeigt sich eine subepidermale Spaltbildung, und die Autoantikörper sind gegen Strukturproteine der dermo-epidermalen Junctionszone gerichtet [1, 2].

Bei der Dermatitis herpetiformis Dühring, die stets mit einer Gluten-sensitiven Enteropathie (Zöliakie) assoziiert ist, werden die Gewebstransglutaminase (TG2) und die epidermale TG (TG3) erkannt. Die TG3 stellt dabei das eigentliche Autoantigen der Dermatitis herpetiformis dar [3]. Mit der Weiterentwicklung diagnostischer Techniken wurden über die letzten Jahre weitere bisher unbekannte Antigene entdeckt (Tab. 1).

Die direkte Immunfluoreszenz (IF) einer periläsionalen Probebiopsie zum Nachweis von gewebegebundenen Autoantikörpern ist weiterhin der diagnostische Goldstandard [4]. Mit Hilfe der modernen serologischen Testverfahren ist es heutzutage allerdings möglich, bei etwa 90 % der Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen die Diagnose bereits serologisch zu stellen [5]. Zudem ist die genaue Diagnosestellung allein auf Grund des klinischen Bildes und der direkten IF bei den Pemphigoiderkrankungen nicht sicher möglich und bedarf

der Identifizierung der Zielantigene, welches nur serologisch gelingt.

Da diese Erkrankungen unterschiedliche Prognosen haben und unterschiedlichen Therapieformen zugeführt werden, ist eine möglichst exakte Diagnostik notwendig [1]. Zur Diagnostik des Pemphigus und des bullösen Pemphigoids, der mit Abstand häufigsten bullösen Autoimmundermatose, wurde gerade eine Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft veröffentlicht [4].

Pemphigusserkrankungen

Erkrankungen aus der Pemphigusgruppe sind seltene blasenbildende Autoimmundermatosen mit einer Inzidenz von circa ein bis zwei pro Million Einwohner pro Jahr in Deutschland; 80 % dieser Patienten leiden unter einem Pemphigus vulgaris [6, 7]. Die Erkrankung tritt meistens im mittleren Lebensalter auf (durchschnittliches Erkrankungsalter 55–65 Jahre). Bei den Pemphigusserkrankungen sind die Autoantikörper gegen desmosomale Strukturproteine gerichtet, die die Verbindung zwischen benachbarten Keratinozyten gewährleisten. Nach Bindung der Autoantikörper kommt es zur Zerstörung dieser Verbindung und nachfolgend zur intraepidermalen/intraepithelialen Spaltbildung. [8].

Beim Pemphigus vulgaris finden sich schlaflige Blasen an Haut und oberflächennahen Schleimhäuten, die sehr schnell einreißen und zu Erosionen werden (Abb. 1). Beim Pemphigus foliaceus trocknen die sehr oberflächlichen Blasen rasch

aus, sodass blättereartige Krusten entstehen (Abb. 2). Die Schleimhäute sind beim Pemphigus foliaceus nie einbezogen.

Aufgrund der unterschiedlichen Expression der beiden Zielantigene Desmoglein (Dsg) 1 und Dsg3 ist beim Pemphigus foliaceus (bei dem ausschließlich Anti-Dsg1-Autoantikörper auftreten) nur die Haut betroffen, während beim Pemphigus vulgaris immer Schleimhautläsionen vorliegen und Anti-Dsg3-Antikör-

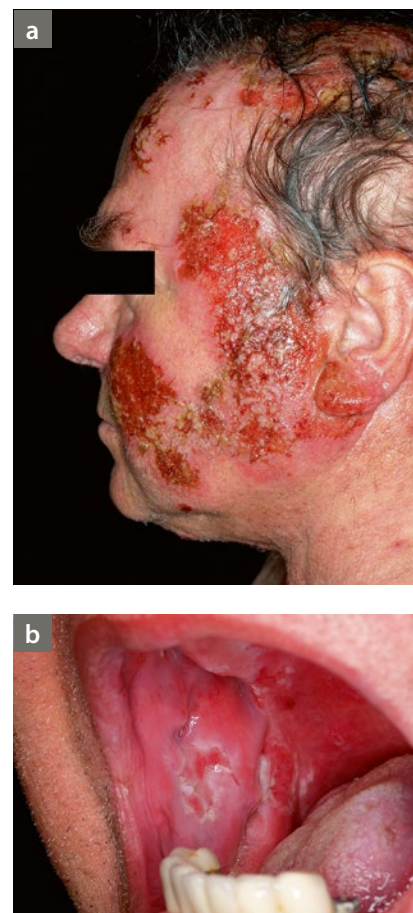


Abb. 1: Pemphigus vulgaris mit Haut- (a) und Schleimhautbeteiligung (b)

per detektierbar sind (Abb. 1b). Bei den Pemphigus-vulgaris-Patienten mit mukokutaner Beteiligung lassen sich sowohl Autoantikörper gegen Dsg3 als auch gegen Dsg1 nachweisen [9, 10].

Als besondere Form der Pemphiguserkrankungen stellt sich der paraneoplastische Pemphigus dar. Dieser ist durch das obligate Vorliegen einer Paraneoplasie gekennzeichnet (am häufigsten hämatologische Neoplasmen und Thymome) [11, 12]. Das klinische Bild ist heterogen; neben einer praktisch immer vorhandenen ausgeprägten Stomatitis sind schlabbe Blasen und Erosionen wie beim Pemphigus vulgaris zu finden, aber auch Pusteln und lichenoidale Hautveränderungen [13].



Abb. 2: Pemphigus foliaceus mit blätterteigartigen Krusten und Erosionen

© Enno Schmidt / UKSH

Es wurden verschiedene Zielantigene beschrieben (Tab. 1); am häufigsten lassen sich Antikörper gegen Envoplakin und Periplakin detektieren. Bei dem sehr seltenen IgA-Pemphigus wird histologisch eine subkorneale Pustelbildung oder eine intraepidermale Neutrophilie beobachtet, mit meist sehr milder oder fehlender Akantholyse [14].

Pemphigoiderkrankungen

Bei den Erkrankungen der Pemphigoidgruppe richten sich die Autoantikörper gegen Strukturproteine der dermo-epidermalen Junktionszone. Da die Blasen der Pemphigoiderkrankungen dicker ist, sind die Blasen meist prall gefüllt. Das bullöse Pemphi-

Zielantigene und Diagnostik bullöser Autoimmundermatosen*			Tabelle 1
Erkrankung	Autoantigen	Diagnostik	
Pemphiguserkrankungen			
Pemphigus vulgaris	Dsg3 Dsg1	<ul style="list-style-type: none"> – DIF (interzellulär IgG und C3) – IIF auf Affenösophagus (interzelluläre IgG) – Dsg1 und Dsg3 IIF und ELISA 	
Pemphigus foliaceus	Dsg1	<ul style="list-style-type: none"> – DIF (interzellulär IgG und C3) – IIF auf Affenösophagus (interzellulär IgG) – Dsg1 IIF und ELISA 	
Paraneoplastischer Pemphigus	Envoplakin, Periplakin, Dsg1, Dsg3, Desmoplakin I/II α2 Makroglobulin-like 1, Desmocollin	<ul style="list-style-type: none"> – DIF (interzellulär IgG/ C3, ggf. zusätzlich linear an BMZ) – Histopathologie – IIF auf Urothel (interzellulär IgG) – Envoplakin ELISA 	
IgA-Pemphigus	Dsg1, Dsg3, Desmocollin 1	<ul style="list-style-type: none"> – DIF (interzellulär IgA, ggf. C3) – IIF auf Affenösophagus (interzellulär IgA) 	
Pemphigoiderkrankungen			
Bullöses Pemphigoid	BP180, BP230	<ul style="list-style-type: none"> – DIF (IgG, C3 linear an BMZ) – IIF auf Spalthaut (IgG im Blasendach) – BP180 und BP 230 IIF und ELISA (IgG) 	
Pemphigoid gestationis	BP180	<ul style="list-style-type: none"> – DIF (IgG, C3 linear an BMZ) – IIF Komplementbindungstest auf Spalthaut (Komplement im Blasendach) – BP180 ELISA (IgG) 	
Schleimhautpemphigoid	BP180, BP230, Laminin 332, α6β4-Integrin, Kollagen Typ VII	<ul style="list-style-type: none"> – DIF (IgG, IgA, C3 linear an BMZ) – IIF auf Spalthaut (IgG, IgA) – BP180 und BP 230 IIF und ELISA (IgG) – LAD-1 (Western Blot) – Laminin 332 und α6β4-Integrin (Western Blot) – Kollagen Typ VII ELISA 	
Lineare IgA-Dermatose	LAD-1, BP180 NC16A, Kollagen Typ VII	<ul style="list-style-type: none"> – DIF (IgA, C3 linear an BMZ) – IIF auf Spalthaut (IgA im Blasendach und/oder -boden) – LAD-1 (Western Blot, IgA) 	
Anti-p200-Pemphigoid	Laminin γ1, p200-Antigen	<ul style="list-style-type: none"> – DIF (IgG, C3 linear an BMZ) – IIF auf Spalthaut (IgG im Blasenboden) – Laminin γ1, p200-Antigen (Western Blot) 	
Epidermolysis bullosa acquisita	Kollagen Typ VII	<ul style="list-style-type: none"> – DIF (IgG, C3 linear an BMZ; u-Muster) – IIF auf Spalthaut (IgG im Blasenboden) – Kollagen Typ VII ELISA (IgG) – Kollagen Typ VII Western Blot (IgG, IgA) 	
Dermatitis herpetiformis Duhring	Epidermale Transglutaminase (TG3), Gewebstransglutaminase (TG2)	<ul style="list-style-type: none"> – DIF (IgA, C3 granulär in den Papillenspitzen und entlang der BMZ) – IIF auf Affenösophagus (IgA am Endomysium) – TG2 und TG3 ELISA (IgA und IgG), Gliadin-GAF ELISA (IgA und IgG) 	
<small>BMZ, Basalmembranzone; DIF, direkte Immunfluoreszenz; Dsg, Desmoglein; IIF, indirekte Immunfluoreszenz; TG, Transglutaminase; Hauptantigene fett gedruckt; *alle aufgeführten Verfahren sind im Autoimmunlabor der Hautklinik Lübeck verfügbar (www.derma.uni-luebeck.de/autoimmune-lab)</small>			

goid ist in Deutschland und Zentraleuropa die mit Abstand häufigste blasenbildende Autoimmundermatose mit einer Inzidenz von 14–22 neue Patienten pro Million Einwohner und Jahr [15, 16, 17]. Die Inzidenz des bullösen Pemphigoids hat sich im letzten Jahrzehnt mindestens verdoppelt [15, 16, 18]. Dies wird neben dem gestiegenen Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung auch durch die verbesserte serologische Diagnostik erklärt.

Die Erkrankung tritt meistens im hohen Lebensalter auf (mittleres Erkrankungsalter 75–80 Jahre) und geht mit starkem Juckreiz einher. Die Patienten entwickeln auf normaler oder erythematöser Haut pralle Blasen, bei mechanischer Irritation entstehen Erosionen (Abb.3) [19, 20]. Bei etwa 20 % der Patienten verläuft die Erkrankung in einer längeren Prodromalphase ohne Blasenbildung mit urtikariellen Erythemen oder unter dem klinischen Bild eines Ekzems oder einer Prurigo simplex subcuta [20, 21]. So sollte bei älteren Patienten mit länger bestehendem Juckreiz auch immer an ein bullöses Pemphigoid gedacht werden.

Zielantigene des bullösen Pemphigoids sind BP180 (auch Kollagen Typ XVII genannt) und BP230. Die beiden Proteine sind Bestandteile der Hemidesmosomen, welche die Verbindung zwischen Keratinozyten und Dermis gewährleisten. Die Mehrheit der Patienten (ca. 85 %) weist zirkulierende Autoantikörper gegen BP180 auf; der Nachweis von BP230-Autoantikörpern erfolgt in 50–60 % der Fälle. Kürzlich wurde an einem großen Kollektiv von über 1.700 Patienten mit bullösem Pemphigoid und alters- und



Abb. 3: Bullöses Pemphigoid mit polymorphen Hautveränderungen: Erytheme, urtikarielle Plaques, Vesikel und Erosionen

geschlechtsgleichen Kontrollen eine klare Assoziation mit Lymphomen und myeloischer Leukämie gefunden [22].

Im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft oder post partum kann sich ein Pemphigoid gestationis entwickeln. Das Pemphigoid gestationis wurde früher Herpes gestationis genannt und imponiert durch Juckreiz und urtikarielle Erytheme vor allem periumbilikal; nur selten finden sich pralle Blasen [23].

Die lineare IgA-Dermatose ist die häufigste blasenbildende Autoimmundermatose im Kindesalter. Die Inzidenz dieser Erkrankung liegt bei 0,25–1 neue Patienten pro Million Einwohner und Jahr mit zwei Erkrankungsgipfeln: Kinder unter fünf Jahren und Ältere über 60 Jahre [24]. Das klinische Bild ist polymorph mit Erythemen, urtikariellen

Plaques, gruppierten Dermatitis herpetiformis Dühring-artigen Bläschen und prallen Blasen. Bei der linearen IgA-Dermatose sind die IgA Autoantikörper meistens gegen LAD-1, die lösliche Ektodomäne von BP180, gerichtet.

Bei einer Pemphigoiderkrankung mit überwiegendem Schleimhautbefall liegt per definitionem ein Schleimhautpemphigoid vor [25]. Mit circa 80 % ist die Mundhöhle am häufigsten betroffen, gefolgt von Konjunktiven, Nasen- und Genitalschleimhaut, normaler Haut, Ösophagus und Larynx [1]. Bei ausschließlich oralem Befall spricht man von oralem Pemphigoid, bei ausschließlich konjunktivaler Beteiligung von einem okulären Pemphigoid [26]. Da Läsionen an Auge, Ösophagus und Larynx mit Narben abheilen, können lebensbedrohliche Strikturen der Atemwege und des Ösophagus sowie Erblindung entstehen. Verschiedene Proteine wurden als Zielantigene des Schleimhautpemphigoids identifiziert, am häufigsten BP180 (ca. 75 %) und Laminin 332 (ca. 25 %), selten Kollagen Typ VII und $\alpha 6 \beta 4$ -Integrin [27, 28]. Ein Schleimhautpemphigoid mit Reaktivität gegen Laminin 332 ist von besonderer Bedeutung, weil 30 % der Patienten ein solides Malignom aufweisen und daher regelmäßige Durchuntersuchungen erfolgen sollen [29].

Ein dem bullösen Pemphigoid ähnliches klinisches Bild findet sich beim Anti-p200/Laminin $\gamma 1$ -Pemphigoid [30, 31]. Die Patienten sind jedoch in der Regel jünger und in 90 % der Fälle lassen sich im Serum Autoantikörper gegen Laminin $\gamma 1$ nachweisen.

Die Epidermolysis bullosa acquisita ist mit einer Inzidenz von weniger als

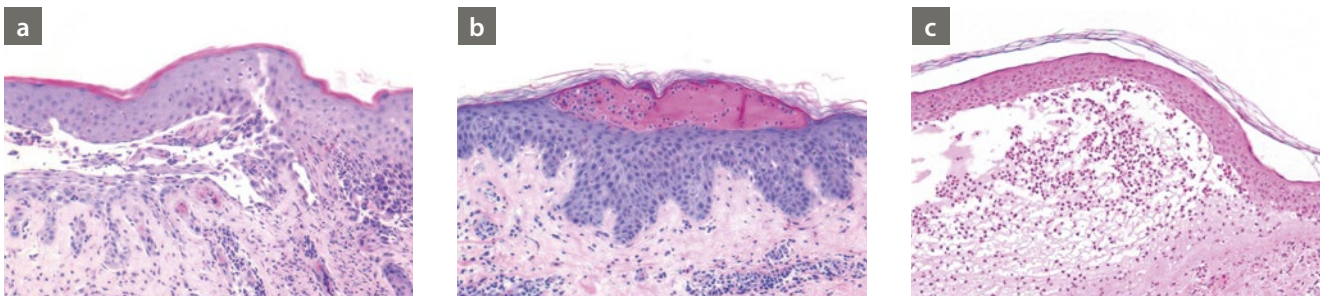


Abb. 4: Typische Histopathologien läsionaler Probebiopsien. Bei Pemphiguserkrankungen liegt die Blase intraepidermal, es zeigt sich zudem eine Akantholyse (a, b), während beim bullösen Pemphigoid eine subepidermale Blase imponiert (c). Beim Pemphigus vulgaris liegt die Blase suprabasal (a), beim Pemphigus foliaceus subkorneal (b). Die Pemphigoiderkrankungen weisen zudem meist ein dichtes Entzündungsinfiltrat in der oberen Dermis auf, das beim bullösen Pemphigoid in der Regel von eosinophilen Granulozyten dominiert wird (c).

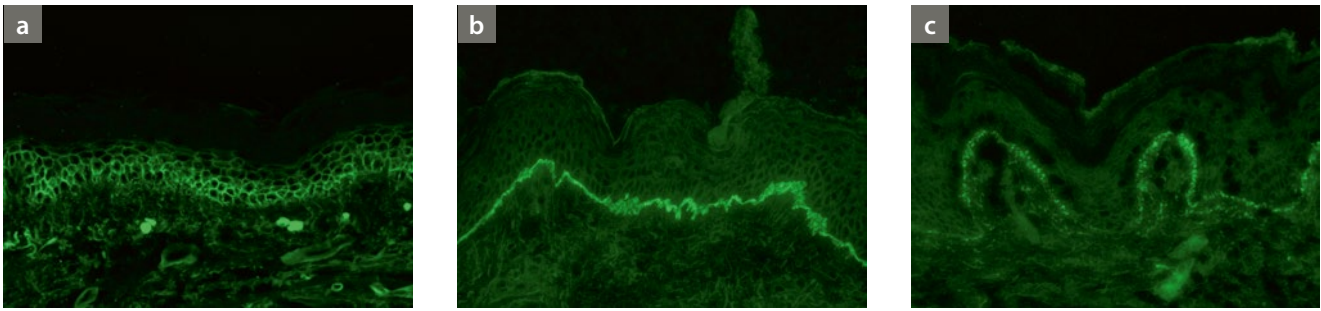


Abb. 5: Direkte Immunfluoreszenz. Bei Pemphiguserkrankungen ist die interzelluläre Bindung von IgG und C3 in der Epidermis/ im Epithel typisch (a). Lineare Ablagerungen von Immunglobulinen und/oder Komplement entlang der Basalmembran zeigen sich bei den Pemphigoiderkrankungen (b). Granuläre Ablagerungen von IgA in den Papillenspitzen und entlang der Basalmembranzone finden sich charakteristischerweise bei der Dermatitis herpetiformis Duhring (c).

einem Patienten pro Million Einwohner und Jahr die seltenste Pemphigoiderkrankung. Sie ist durch Antikörper gegen Kollagen Typ VII charakterisiert. Klinisch werden eine mechanobullöse (klassische) Form und eine inflammatorische Variante unterschieden. Erstere zeigt Erosionen und Blasen an mechanisch belasteten Hautbereichen, die narbig abheilen, Letztere ähnelt dem bullösen Pemphigoid, der linearen IgA-Dermatose oder dem Schleimhautpemphigoid [32, 33].

Die Dermatitis herpetiformis Duhring ist die kutane Manifestation der Zöliakie. Klinisch zeigen sich starker Juckreiz, Papeln und Papulovesikel, die meistens an den Streckseiten der Extremitäten oder gluteal auftreten [34].

Diagnostik Histologie

In der histologischen Untersuchung einer läsionalen Probebiopsie kann zwischen einer intraepidermalen Spaltbildung mit Akantholyse (beim Pemphigus) und einer subepidermalen Blasenbildung (bei den Pemphigoiden und der Dermatitis herpetiformis Duhring) unterschieden werden. Beim Pemphigus vulgaris liegt die Spaltbildung suprabasal, beim Pemphigus foliaceus subkorneal (Abb. 4a, b). Die einzelnen Pemphigoiderkrankungen können histologisch nicht sicher voneinander abgegrenzt werden. Beim bullösen Pemphigoid findet sich typischerweise neben der subepidermalen Spaltbildung ein eosinophilenreiches Entzündungsinfiltrat mit zusätzlich vorhandenen neutrophilen Granulozyten sowie eingestreuten Lym-

phozyten und Makrophagen in der oberen Dermis (Abb. 4c).

Direkte Immunfluoreszenz

Die direkte Immunfluoreszenz (DIF) gilt als Goldstandard für die Diagnostik der blasenbildenden Autoimmundermatosen [4]. Bei dieser Untersuchung werden gewebegebundene Autoantikörper nachgewiesen. Im Gegensatz zur histologischen Untersuchung muss die Haut-

biopsie für die DIF strikt periläsional entnommen werden und darf nicht in Formalinlösung gegeben werden, sondern in isotone NaCl-Lösung oder Michel-Medium; alternativ ist das sofortige Einfrieren in flüssigem Stickstoff möglich.

Bei den Pemphiguserkrankungen finden sich in der Epidermis/im Epithel interzelluläre Ablagerungen von IgG und/oder Komplement C3 (Abb. 5a), während

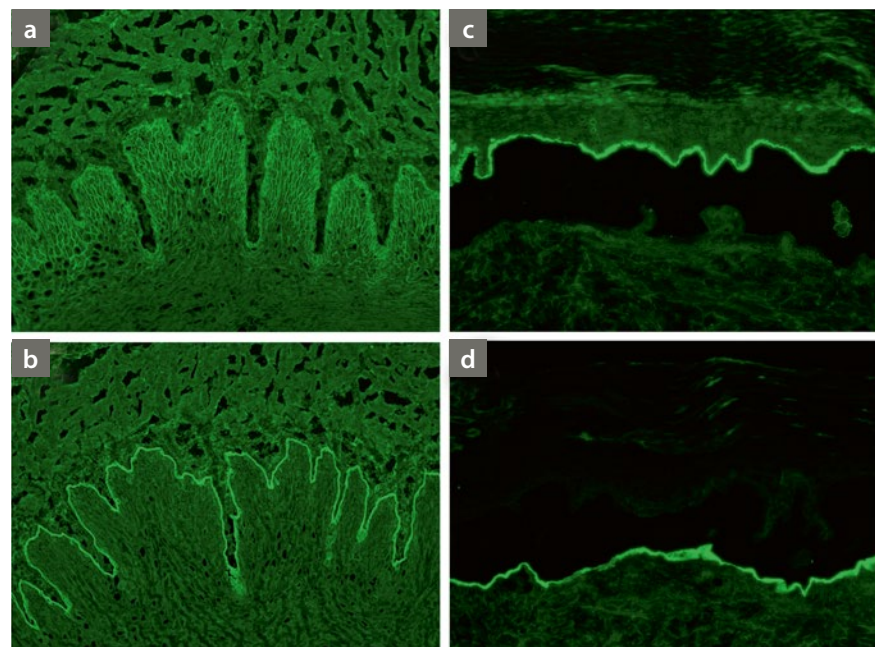


Abb. 6: In der indirekten Immunfluoreszenz auf Affenösophagus kann man Pemphigus- von Pemphigoiderkrankungen unterscheiden. Bei Pemphiguserkrankungen zeigen sich interzelluläre Ablagerungen von Immunglobulinen (a), während für Pemphigoiderkrankungen eine Basalmembranfluoreszenz typisch ist (b). Die Untersuchung auf humaner Spalthaut ermöglicht die weitere Differenzierung der Pemphigoiderkrankungen mit Autoantikörperreaktivität gegen BP180, BP230 und $\alpha 4\beta 1$ -Integrin (Fluoreszenz im Dach der artifizialen Blase) (c) und Autoantikörpern gegen Kollagen Typ VII, Laminin $\gamma 1$ und Laminin 332 (Fluoreszenz im Blasenboden) (d).

© (7) Enno Schmidt / UKSH

bei den Pemphigoiderkrankungen lineare Ablagerungen von Immunglobulinen und/oder Komplement C3 an der Basalmembran nachgewiesen werden (Abb. 5b). Bei der linearen IgA-Dermatose sind die Ablagerungen an der Basalmembranzzone ausschließlich oder überwiegend vom IgA-Isotyp charakteristisch und namensgebend, bei den anderen Pemphigoiderkrankungen überwiegen IgG-Ablagerungen, häufig findet sich zudem eine schwächere Bindung von IgA. In einer hohen Vergrößerung erscheint die lineare Basalmembranfluoreszenz leicht gewellt mit entweder nach oben (sogenanntes n-Muster) oder nach unten geschlossenen Bögen (u-Muster). Das u-Muster findet sich lediglich bei der Epidermolysis bullosa acquisita [35, 36].

Die DIF bei der Dermatitis herpetiformis Duhring weist granuläre Ablagerungen von IgA herdförmig in den Papillenspitzen auf; daneben kann granuläre IgA-Reaktivität auch in längeren Abschnitten entlang der dermo-epidermalen Junctionszone beobachtet werden (Abb. 5c).

Indirekte Immunfluoreszenz

Mittels indirekter Immunfluoreszenz (IIF) kann das Serum eines Patienten auf zirkulierende Antikörper untersucht werden, jedoch ist die Sensitivität dieser Untersuchung, im Vergleich zur DIF, geringer. Anti-Dsg1- und Anti-Dsg3-Autoantikörper können durch Beschichtung von Affen- oder Meerschweinchen-ösophagus mit Patientenserum detektiert werden [4] (Abb. 6a). Bei Verdacht auf einen paraneoplastischen Pemphigus werden Affen- oder Rattenblase verwendet, wo die Autoantikörper an Plakin-reiches Urothel binden.

Zur Diagnostik von Pemphigoiderkrankungen ist humane, mit 1 M NaCl gespaltene Haut (Spalthaut) das sensitivste Substrat [37] In dieser Untersuchung binden Antikörper gegen BP180 und BP230 an die epidermale Seite des artifiziellen Spaltes (Abb. 6c), Autoantikörper gegen Laminin 332, Laminin γ 1/p200-Antigen und Kollagen Typ VII an die dermale Seite (Abb. 6d). Bei der Dermatitis herpetiformis Duhring gelingt auf Affenösophagus der Nachweis von IgA-Autoantikörpern gegen Endomysium der glatten Muskulatur.

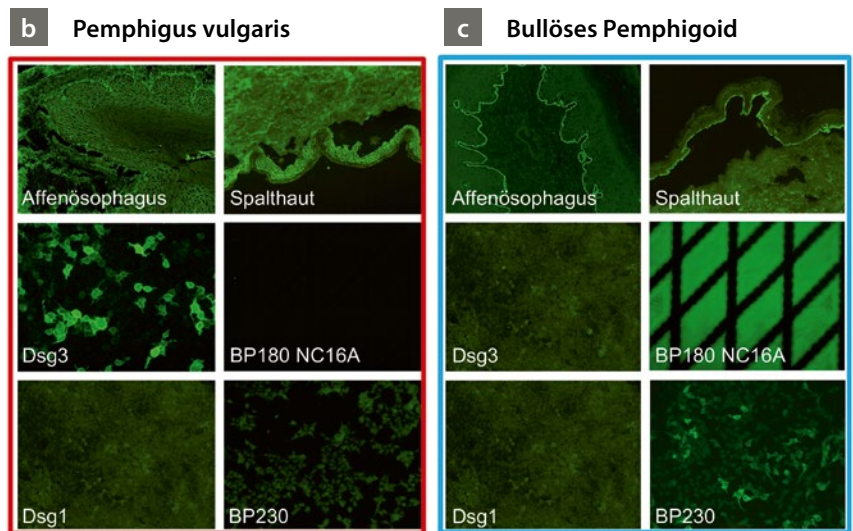
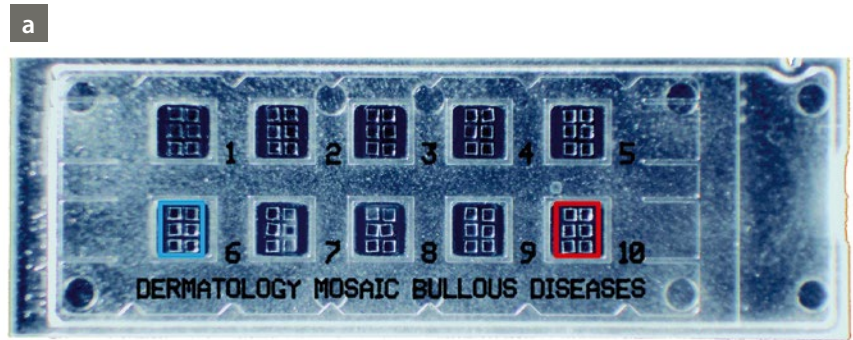


Abb. 7: Die indirekte Immunfluoreszenz mittels des Biochip-Mosaiks erlaubt die simultane Testung von Antikörpern gegen verschiedene miniaturierte Substrate, die in einem einzigen Inkubationsfeld zusammengestellt sind. Im abgebildeten Test sind Affenösophagus, Spalthaut, rekombinantes BP180 NC16A sowie Zellen, die jeweils Desmoglein (Dsg) 1, Dsg3 und den C-Terminus von BP230 auf der Oberfläche exprimieren, in jeweils zehn Inkubationsfeldern auf einem Standardobjektträger angeordnet (a). Bei Beschichtung mit Serum eines Patienten mit Pemphigus vulgaris wird sowohl die interzelluläre Fluoreszenz am Affenösophagus, als auch die Fluoreszenz der mit Dsg3-transfizierten Zellen beobachtet (b). Autoantikörper eines Patienten mit bullösem Pemphigoid weisen Basalmembranfluoreszenz auf Affenösophagus, Bindung im Blasendach in der Spalthaut sowie Reaktivität mit rekombinanten BP180 und BP230-transfizierten Zellen auf (c).

Seit Kurzem stehen mithilfe der Biochip-Technologie spezifische Substrate zur Verfügung, die die simultane Detektion von Autoantikörpern gegen verschiedene Antigene erlauben. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass Sensitivität und Spezifität eines Biochip-Mosaiks aus sechs Substraten (Affenösophagus, Spalthaut, BP180 NC16A sowie den immun-dominanten Abschnitten von Dsg1, Dsg3 und BP230) mit denen konventioneller Verfahren vergleichbar ist (Abb. 7).

In einer prospektiven Studie wies das Biochip-Mosaik eine hohe diagnostische Übereinstimmung gegenüber den konventionellen Testsystemen auf und kann daher als einfacher und zeitsparender IIF-Test in der Routinediagnostik bullöser Autoimmundermatosen eingesetzt werden [38]. Mittlerweile wurde das Mosaik zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Kollagen Typ VII (bei Verdacht auf Epidermolysis bullosa acquisita) [39] sowie gegen Gliadin und

© (B) Enno Schmidt / UKSH

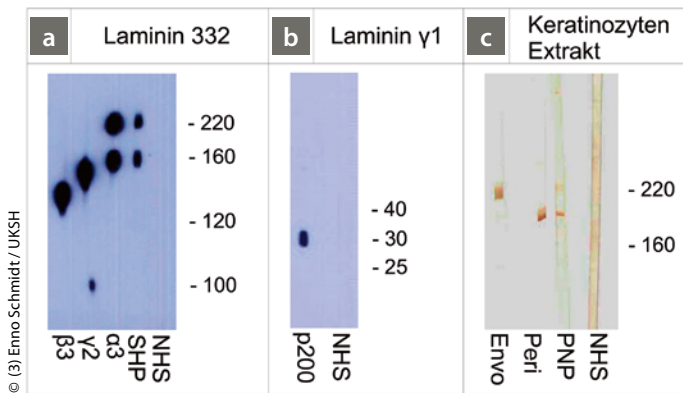


Abb. 8: Im Western Blot mit auf extrazellulärer Matrix kultivierten humanen Keratinozyten kann man Antikörper gegen alle drei Ketten von Laminin 332 nachweisen. Die α 3-Kette stellt sich als 200 kDa schwere unprozessierte und 165 kDa schwere prozessierte Form dar, die β 3-Kette als 140 kDa und die γ 2-Kette als 155 kDa schwere unprozessierte und 105 kDa schwere prozessierte Form. Dargestellt ist die Reaktivität eines Patienten mit Schleimhautpemphigoid (SHP) gegen die α 3-Kette (a). Western Blot des Serums eines Patienten mit Anti-p200/Laminin γ 1 Pemphigoid (p200) mit dem rekombinanten C-Terminus von Laminin γ 1 (b). Nachweis von Autoantikörpern gegen Envoplakin (EnvO) und Periplakin (Peri) im Serum eines Patienten mit paraneoplastischem Pemphigus im Western Blot mit Extrakt aus kultivierten humanen Keratinozyten (c).

NHS, normales humanes Serum; Molekulargewichtsmarker in kDa jeweils auf der rechten Seite.

Gewebstransglutaminase (bei Verdacht auf Dermatitis herpetiformis Duhring) erweitert.

ELISA

Für die weitere Diagnostik blasenbildender Autoimmundermatosen sind zudem verschiedene sehr sensitive und spezifische ELISA-Systeme unter Verwendung der rekombinanten immundominanten Regionen der Zielantigene verfügbar. Hiermit lassen sich Serumautoantikörper gegen Dsg1 (beim Pemphigus foliaceus und der mukokutanen Form des Pemphigus vulgaris), Dsg3 (beim Pemphigus vulgaris), Envoplakin (beim paraneoplastischen Pemphigus), BP180 und BP230 (beim bullösen Pemphigoid, Pemphigoid gestationis und Schleimhautpemphigoid), Kollagen Typ VII (bei der Epidermolysis bullosa acquisita) sowie Gliadin und Gewebstransglutaminase (bei der Dermatitis herpetiformis Duhring) zuverlässig nachweisen (Tab. 1).

Der Vorteil der ELISA-Systeme liegt darin, dass sie auch im Verlauf der Erkrankung eingesetzt werden können, um Therapieentscheidungen zu unterstützen, da bei Pemphigus, bullösem Pemphigoid und Epidermolysis bullosa acquisita die Spiegel der Serumautoantikörper mit der Krankheitsaktivität korrelieren [40-42].

Western-Blot-Untersuchungen

Für andere Zielantigene wie LAD-1, das p200-Antigen, Laminin γ 1, Laminin 332, Periplakin, Desmoplakin oder zum Nachweis von IgA-Autoantikörpern gibt es noch keine kommerziell verfügbaren Testsysteme. In diesen Fällen kommen aufwendigere Western Blot-Untersuchun-

gen zum Einsatz. Dabei wird das Zielantigen entweder rekombinant hergestellt, aus Hautextrakten gewonnen oder in der Zellkultur produziert. Anschließend wird das Zielantigen auf eine Nitrozellulosemembran übertragen und mit Patientenserum inkubiert. Antikörper, die gegen das auf der Membran fixierte Zielantigen gerichtet sind, können dann visualisiert werden (Abb. 8).

Diese Verfahren sind allerdings nur in einigen spezialisierten Laboren verfügbar [43], und wenige Labore sind dabei von der Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS) erfolgreich begutachtet worden. Das Autoimmunlabor der Hautklinik Lübeck (DAkKS D-ML-13069-06-00) bietet das gesamte Spektrum der Diagnostik bullöser Autoimmundermatosen an (www.derma.uni-luebeck.de/autoimmunlab) und ist an der Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen, einschließlich der Entwicklung neuer Testsysteme, beteiligt.

Fazit

Blasenbildende Autoimmundermatosen sind chronische Erkrankungen mit hoher Morbidität und erhöhter Mortalität, die durch gewebegebundene und zirkulierende Autoantikörper charakterisiert sind. Die molekulare Identität der meisten Zielantigene ist mittlerweile bekannt. Hierdurch konnten rekombinante Formen der Zielantigene für die Entwicklung verschiedener sensitiver und spezifischer IF- und ELISA-Systeme hergestellt werden, die heute eine wichtige Rolle in der Diagnostik blasenbildender Autoimmundermatosen spielen.

Meist ist die genaue Bestimmung des Zielantigens notwendig, um eine exakte

Diagnose stellen zu können. Diese hat Bedeutung für die Prognose und Therapie der jeweiligen Erkrankung. Die kommerziell verfügbaren ELISA-Systeme sind nicht nur von diagnostischer Bedeutung, sondern können auch im Verlauf der Erkrankung eingesetzt werden, um die Krankheitsaktivität zu überwachen und Therapieentscheidungen zu unterstützen. Neben den kommerziellen IF- und ELISA-Systemen können aufwendige Western-Blot-Untersuchungen in spezialisierten Laboren notwendig sein, um die genaue Diagnose zu stellen.

Literatur beim Verlag

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Enno Schmidt
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
E-mail: Enno.Schmidt@uksh.de

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen und dass keine potenziellen Interessenkonflikte vorliegen. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.