

Pemphigoid-Erkrankungen

Klinische Bedeutung

Die Pemphigoid-Erkrankungen sind durch subepidermale Blasen und Autoantikörper gegen die hemidesmosomalen Komponenten BP230 und BP180/Kollagen XVII bzw. selten gegen Laminine und Integrine der Basalmembran gekennzeichnet. Zu dieser Gruppe zählen das bullöse Pemphigoid, das Schwangerschaftspemphigoid (*Pemphigoid gestationis*), die lineare IgA-Dermatose und das Schleimhautpemphigoid. Die Pemphigoid-Erkrankungen, insbesondere das bullöse Pemphigoid und das Schwangerschaftspemphigoid, können allerdings auch gänzlich ohne Blasenbildung unter dem klinischen Bild eines Ekzems, einer Urtikaria oder einer *Prurigo simplex subacuta* verlaufen (prämonitorisches Stadium). Bei älteren oder schwangeren Patienten mit chronischen, juckenden Hautveränderungen sollte daher stets eine Pemphigoid-Erkrankung ausgeschlossen werden.

Die Pemphigoid-Erkrankungen reihen sich dabei in die Blasen bildenden Autoimmunerkrankungen ein. Generell kommt es hierbei zur Bildung von Autoantikörpern gegen Strukturproteine der Haut. Hinsichtlich der Klinik und der Zielstrukturen können neben den Pemphigoid-Erkrankungen noch drei weitere Erkrankungsgruppen unterschieden werden. Diese sind Pemphigus-Erkrankungen, die *Dermatitis herpetiformis* und die *Epidermolysis bullosa acquisita*. Bei den Pemphigus-Erkrankungen entstehen die Blasen intradermal, bei den übrigen bullösen Autoimmundermatosen subepidermal.

Indikation

Der Nachweis von IgG-, IgA- oder Komplement-C3-Ablagerungen mittels direkter Immunfluoreszenz in einer periläsionalen Hautbiopsie bzw. die Bestimmung von Autoantikörpern gegen die epidermale Basalmembran im Haut-Ak (IgA / IgG) und BP180-Ak und BP230-Ak mittels ELISA ist indiziert bei:

- Verdacht auf Blasen bildende Autoimmundermatosen bei Kindern und Erwachsenen
- Ausschluss einer Autoimmundermatose bei Kindern und Erwachsenen
- Älteren Patienten (> 65 Jahre) mit juckenden Hautveränderungen
- Schwangeren Patientinnen mit juckenden Hautveränderungen oder Blasenbildung
- Einschätzung der Erkrankungsaktivität bei Patienten mit bekannten Pemphigoid-Erkrankungen
- Monitoring des Therapieerfolges bei Patienten mit bekannten Pemphigoid-Erkrankungen

Das Wichtigste auf einen Blick

Der Nachweis von IgG-, IgA- oder Komplement-C3-Ablagerungen an der dermoepidermalen Junktionszone mittels direkter Immunfluoreszenz bzw. von Autoantikörpern gegen die epidermale Basalmembran im Haut-Ak (IgA / IgG) und/oder BP180-Ak und BP230-Ak stellt eine zwingende Voraussetzung für die Diagnose einer Pemphigoid-Erkrankung dar.

Labordiagnostik

Die Klinik und die histopathologische Untersuchung liefern wichtige Hinweise für die Diagnose Blasen bildender Autoimmunerkrankungen. Der Nachweis der Autoantikörper in der Haut mittels direkter Immunfluoreszenz und im Serum der Patienten mittels IFT und/oder ELISA stellt jedoch eine zwingende Voraussetzung für die Diagnose einer bullösen Autoimmundermatose dar.

Dabei werden im Haut-Ak (IgA / IgG) auf Organschnitten/Spalthaut die im Serum zirkulierenden Autoantikörper nachgewiesen. Im IFT lassen sich Autoantikörper gegen die epidermale Basalmembran nachweisen. Die Zielantigene von Autoantikörpern werden zur Bestätigung im monospezifischen ELISA mit rekombinantem BP180 und BP230 detektiert. Häufig ist die Diagnose von Pemphigoid-Erkrankungen daher bereits durch eine serologische Untersuchung möglich. Der Nachweis von Autoantikörpern in der Haut durch direkte Immunfluoreszenz sichert die Diagnose einer bullösen Autoimmundermatose, auch wenn hierfür noch keine spezifischen histologischen Veränderungen nachweisbar sind. Die direkte Immunfluoreszenz zeigt Immunglobulin- und Komplement-C3-Ablagerungen an der dermoepidermalen Junktionszone.

Die Serumspiegel der BP180-Ak korrelieren gut mit der klinischen Erkrankungsaktivität. Daher eignet sich die Bestimmung dieser Autoantikörper mittels quantitativer Immunoassays (ELISA) auch als Verlaufparameter.

Weiterführende Labordiagnostik

Bei Verdacht auf Schwangerschaftspemphigoid können die Komplement fixierenden Autoantikörper gegen die epidermale Basalmembran mittels Komplementbindungstest nachgewiesen werden.

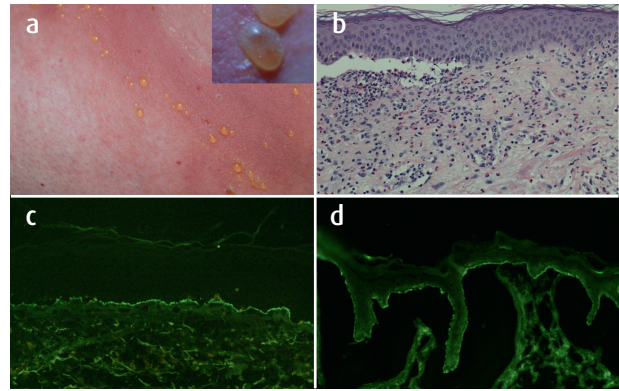
Bei positiver direkter Immunfluoreszenz und positivem Haut-Ak von Autoantikörpern gegen epidermale Basalmembran, aber negativem Nachweis für BP180-Ak oder BP230-Ak, bzw. bei anderen Bindungsmustern innerhalb des Haut-Ak (IgA) können differenzial diagnostisch weitere Untersuchungen zum Ausschluss einer *Dermatitis herpetiformis* (Transglutaminase-Ak), eines Pemphigus (Desmoglein 1- und 3-Ak), einer *Epidermolysis bullosa acquisita* (Kollagen-Ak [Typ VII]) oder eines Anti-Laminin-332-Pemphigoids (Laminin-332-Ak) durchgeführt werden.

Hinweise zu Probenentnahme und Präanalytik

Bei der Entnahme des Materials sollte darauf geachtet werden, dass nicht-bullöse (d.h. erythematöse bzw. gesund erscheinende) Haut in der Umgebung einer frischen Blase entnommen wird. Innerhalb der Blase kommt es zum enzymatischen Abbau von Immunglobulinen, die so nicht mehr nachweisbar sind. Biopsate aus der Mundhöhle sollen aus unauffälliger Wangenschleimhaut entnommen werden.

Die Einsendung von Biopsate für die direkte Immunfluoreszenz sollte in Kochsalzlösung/Michels Medium erfolgen und auf dem Einsendeformular (Überweisungsschein Muster 6/Pathologie) explizit angegeben werden. Wird das Biopsatmaterial in Formaldehyd eingesandt, kann lediglich eine konventionelle his-

tologische Untersuchung durchgeführt werden. Für den Versand ist der normale Postweg ausreichend, sofern dieser 48 Stunden nicht überschreitet. Für die serologische Autoimmundiagnostik (Überweisungsschein Muster 10/Laboruntersuchungen) reicht die Einsendung einer ungekühlten Serumprobe aus, da die Immunglobuline im Serum stabil sind.



Diagnostische Merkmale des bullösen Pemphigoids
 (a) Pralle Blasen auf erythematösem Grund bei einer Patientin mit BP. (b) Histopathologisch subepidermale Blasenbildung mit Entzündungsinfiltrat (H&E, x 200). (c) Direkte Immunfluoreszenz einer periläsionalen Hautbiopsie beim bullösen Pemphigoid zeigt Ablagerungen von Komplement C3 an der dermo-epidermalen Junktionszone (x 250). (d) Nachweis zirkulierender IgG-Autoantikörper gegen die epidermale Seite humaner Spalthaut mittels indirekter Immunfluoreszenz (Quelle: modifiziert nach Otten et al., Curr. Mol. Med., 2014).

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung					
Probenmaterial		Biopsat in Kochsalz/Michels Medium, 0,5 ml Serum			
Probentransport		Standardtransport			
Methoden		Direkte Immunfluoreszenz, IFT, ELISA			
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
Direkte Immunfluoreszenz	19320	€ 24,40	4815	€ 20,40	€ 23,46
Haut-Ak (IgA / IgG)	2 x 32505	€ 19,00	2 x 3838	€ 59,46	€ 68,38
BP180-Ak (IgG)	32505	€ 9,50	3877	€ 26,23	€ 30,16
BP230-Ak (IgG)	32505	€ 9,50	3877	€ 26,23	€ 30,16
Ausnahmekennziffer		keine			

Autor:
 Prof. Dr. med. Dr. Cassian Sitaru (C.Sitaru@mvz-clotten.de), Limbach Gruppe
 Literatur:

- Chiorean R, Mahler M, Sitaru C: Molecular diagnosis of autoimmune skin diseases. Rom J Morphol Embryol 2014; 55(3 Suppl): 1019-1033.
- Schwieger-Briel A, Moellmann C, Mattulat B et al.: Bullous pemphigoid in infants: Characteristics, diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis 2014; 10 9(1): 185.
- Otten JV, Hashimoto T, Hertl M et al.: Molecular diagnosis in autoimmune skin blistering conditions. Curr Mol Med 2014; 14(1): 69-95.
- Mihai S, Sitaru C: Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. J Cell Mol Med 2007; 11(3): 462-481.
- Sitaru C, Goebeler M, Zillikens D: Bullous autoimmune dermatoses (I): Pathogenesis and diagnosis. J Dtsch Dermatol Ges 2004; 2(2): 123-128.
- Goebeler M, Sitaru C, Zillikens D: Blistering autoimmune dermatoses (II): therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2004; 2(9): 774-91; quiz 792-793.
- Schmidt E, Goebeler M, Sitaru C et al.: S2k-Leitlinie zur Diagnostik des Pemphigus vulgaris/foliaceus und des bullösen Pemphigoids. J Dtsch Dermatol Ges 2015; 13(7): 713-727.

8. Hoffmann K, Hertl M, Sitaru C: Molekulare Diagnostik der Blasen bildenden Autoimmundermatosen. Hautarzt 2016; 67(1):33-39.
 Stand: Februar / 2016

Ihr Ansprechpartner:
 Prof. Dr. med. Cassian Sitaru
 Fachbereich Immunologie
 E-Mail: c.sitaru@mvz-clotten.de
 Telefon: +49 761 31905-314