

Bullöses Pemphigoid

Ein neuer Blick auf eine bekannte Krankheit

Anamnese

Ein 81-jähriger multimorbider Patient wurde an unsere dermatologische Tagesklinik zur Abklärung und Therapie eines seit ca. 2 Monaten bestehenden, starken, ambulant therapieresistenten Pruritus am gesamten Integument angebunden. Zahlreiche internistische Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Zustand nach Apoplex, Karotisstenose beidseits, Aortenklappenstenose, Lungenemphysem, koronare Herzkrankheit und Tachyarrhythmia absoluta waren vorbekannt. Des Weiteren wurde über regelmäßige Einnahme diverser Medikamente wie Bisoprolol, Amlodipin, Irbesartan, Hydrochlorthiazid sowie Acetylsalicylsäure berichtet, wobei die oben genannte Medikation nach Angaben des Patienten über mehrere Jahre unverändert geblieben sei. Allergien wurden auf Nachfrage verneint.

Eine auswärts erfolgte Vorbehandlung mit oralen Antihistaminika und steroidhaltigen Externa habe anamnestisch keine ausreichende Linderung der Beschwerden erbracht.

Diagnostik

Hautbefund. Am Rücken, Bauch sowie an den oberen Extremitäten zeigten sich multiple exkorierte Papeln, Plaques sowie Noduli (■ Abb. 1).

Histopathologie. Die histopathologische Untersuchung von der betroffenen Haut zeigte eine teils lamelläre, teils korbgeflechtartige Hornschicht und Parakeratose sowie teils erodiertes, unregelmäßig verbreitertes Epithel. Im Korium fanden sich ein perivaskuläres und interstitielles Infiltrat aus Lymphozyten, erwei-

terte Blutgefäße sowie Fibrose. Insgesamt war der Befund vereinbar mit dem klinischen Bild einer Prurigo simplex subacuta.

Allergologiediagnostik. Der Gesamt-IgE-Wert lag bei 1264 kU/l (bei einem Normwert unter 100 kU/l).

ELISA-Untersuchung. Der IgG-Antikörper-Wert im Serum gegenüber BP 180 lag bei 54,4 U/ml (bei einem Normwert unter 20 U/ml).

Der IgG-Antikörper-Wert im Serum gegenüber BP 230 zeigte sich im Normbereich.

Direkte Immunfluoreszenz von der periläsionären Haut. In der direkten Immunfluoreszenz zeigte sich im Ansatz mit Anti-IgG-Antikörpern eine positive lineare Immunfluoreszenz entlang der Basalmembranzzone, wobei im Ansatz mit Anti-IgA-Antikörpern keine Besonderheiten auftraten (■ Abb. 2).

Thoraxröntgenaufnahme in 2 Ebenen sowie Abdomensonographie. Altersentsprechender Befund ohne Nachweis einer Raumforderung.

Diagnose

Pruriginöse Variante des bullösen Pemphigoids.

Therapie und Verlauf

Initial erfolgte eine Lokalthherapie mit einem topischen Steroid der Klasse 3 (Betamethasonvalerat). Bei Verdacht auf Prurigo simplex subacuta bzw. pruriginöse Variante einer atopischen Dermatitis wurde eine UVA1-Therapie erwogen. Bei den in

unserer Untersuchung aufgefallenen wiederholt erhöhten Nüchternblutglukosewerten im Blut sowie dem leicht erhöhten HbA_{1c}-Wert (7,2 % bei einem Normwert von unter 6 %) wurde eine orale antidiabetische Therapie mit Metformin 1000 mg 2-mal täglich begonnen.

Nach der Diagnosesicherung des bullösen Pemphigoids stellten wir die geplante UV-Therapie zurück und leiteten eine orale Therapie mit 30 mg Prednisolon pro Tag unter Magenschutz mit Pantoprazol 20 mg pro Tag sowie regelmäßigen Blutdruck- und Blutzuckerkontrollen ein. Unter dieser Therapie kam es zu einem deutlichen Rückgang des Pruritus, sodass im Verlauf eine langsame Besserung des Hautbefundes erreicht werden konnte. Anschließend konnte der Patient in einem deutlich gebesserten Hautzustand entlassen werden.

Diskussion

Bei dem bullösen Pemphigoid handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die mit einer subepidermalen Blasenbildung einhergeht. Initial wurde diese unter dem Begriff Pemphigus mit weiteren blasenbildenden Autoimmunerkrankungen zusammengefasst und erst im Jahr 1953 durch Walter F. Lever als eine selbstständige Erkrankung beschrieben [1]. Im Jahr 1964 wurden die IgG-Antikörper gegen die Bestandteile der epithelialen Basalmembran in den Patientenseren durch die indirekte Immunfluoreszenz nachgewiesen [2, 3], was die endgültige immunologische Grundlage für die Trennung des bullösen Pemphigoids vom Pemphigus geschaffen hat. Einige Jahrzehnte später wurden auch die wichtigsten Proteine in der Basalmembran des Plattenepithels identifiziert, gegen die sich die oben ge-



Abb. 1 ▲ Klinisches Bild vor Therapie. Multiple exkorierte Papeln, Plaques sowie Noduli am Bauch und im Brustbereich

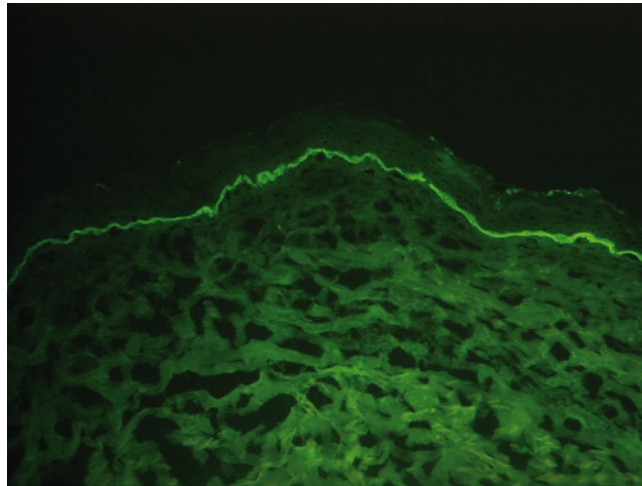


Abb. 2 ◀ Direkte Immunfluoreszenz von der periläsionären Haut

nannten Antikörper beim bullösen Pemphigoid richten [4–6]. Sie wurden dann entsprechend ihres Molekulargewichts in Kilodalton benannt: BP 180 und BP 230.

Das bullöse Pemphigoid zählt zu den Erkrankungen des älteren Menschen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 76 bis 78 Jahren [7, 8], die Inzidenz in Deutschland beträgt ca. 13 Neuerkrankungen pro 1 Mio. Einwohner pro Jahr [8].

Die Diagnose des bullösen Pemphigoids wird bevorzugt durch die histologische Untersuchung der Hautprobe aus der betroffenen Haut sowie die direkte Immunfluoreszenz (DIF) aus der periläsionären Haut, die ca. 1 cm entfernt von einer frischen Blase entnommen werden sollte, gesichert [9]. Das charakteristische DIF-Bild zeigt eine lineare Ablagerung von IgG und/oder C3 entlang der Basalmembran, wobei auch die anderen Immunglobuline vorhanden sein können [10]. Heutzutage besteht auch die Möglichkeit, durch die ELISA-Untersuchung („enzyme-linked immunosorbent assay“) schnell und zuverlässig Antikörper gegen die Hauptantigene BP 180 und BP 230 im Patientenserum nachzuweisen.

Nach der Diagnosesicherung stellt sich auch die Frage der Therapieoptionen. Zurzeit stehen mehrere Behandlungsmodalitäten zur Verfügung.

Topische sowie systemische Steroide verfügen über das stärkste Evidenzniveau, wobei die empfohlene Tagesdosis von oralem Prednisolon von 0,3 mg pro kg Körpergewicht (KG) in bei der ge-

ringen Erkrankungsaktivität bis 1 mg pro kg Körpergewicht bei massiv ausgeprägtem Hautbefund reicht [9]. Auch weitere immunsuppressive Medikamente werden in Kombination mit systemischen Steroiden benutzt. Dabei sollten vor allem Azathioprin [11, 12], Mycophenolat-Mofetil [12], Methotrexat [13, 14], Dapson [15, 16] und Doxycyclin [17] genannt werden. Vereinzelt erfolgreiche Behandlungsversuche mit Ciclosporin A [18], Cyclophosphamid [19] und Rituximab [20–22] wurden auch berichtet, wobei diese Substanzen nicht im Regelfall zur Behandlung des bullösen Pemphigoids empfohlen werden [9].

Obwohl die Pathogenese des bullösen Pemphigoids gut erforscht und die Therapie der Erkrankung gut etabliert erscheint, gibt es zurzeit zahlreiche neue Erkenntnisse sowie einzelne neue Therapieansätze in diesem Bereich.

Bereits in den 70er-Jahren des letzten Jahrhunderts ist der erste Bericht über die mögliche Rolle des Immunglobulins E in der Pathogenese des bullösen Pemphigoids publiziert worden. Damals wurde allerdings nur der Gesamt-IgE-Wert im Serum der Patienten bestimmt [23]. In weiteren Studien mehrere Jahre später wurde festgestellt, dass eine signifikante Erhöhung des Gesamt-IgE-Wertes im Serum von ca. 70–85 % der Patienten, die an einem bullösen Pemphigoid leiden, nachweisbar war [7, 24]. Im Verlauf wurde das Thema etwas genauer betrachtet, die spezifischen IgE-Anti-

körper gegen das BP230-Antigen konnten im Serum der Patienten identifiziert werden, dabei wurden erhöhte Werte des Anti-BP230-IgE bei bis zu 67 % der Patienten gemessen [25–27]. Des Weiteren konnte man mittels ELISA auch spezifische IgE-Antikörper gegen das BP180-Antigen im Patientenserum bestimmen, diese sind laut unterschiedlichen Studien bei 30–86 % der Patienten vorhanden [24, 27, 28]. Auch die lineare Ablagerung des Immunglobulin E entlang der Basalmembran wurde festgestellt. Diese war bei ca. 41 % der Patienten nachweisbar [29].

Auch wenn die genaue Rolle des Immunglobulins E in der Pathogenese des bullösen Pemphigoids noch nicht eindeutig geklärt ist, konnte man die Wirkung des oben genannten Antikörpers in vivo im Mausmodell reproduzieren. Die typischen Hautläsionen wurden durch die Injektion des aus dem Patientenserum gewonnenen Immunglobulins E in allen thymusaplastischen Mäusen beobachtet. Die Mäuse, die Injektionen von aus den Seren von gesunden Probanden gewonnenem Immunglobulin E bekommen hatten, zeigten dagegen keine Hautveränderungen [30].

Basierend auf diesen neuen Erkenntnissen gibt es aktuell bereits mehrere Behandlungsversuche des therapieresistenten bullösen Pemphigoids mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab. In den letzten Jahren sind bereits mehrere Fallberichte in der Literatur erschienen [31–35], die die Wirksamkeit dieser Therapie demonstrieren. Die Therapie mit Omali-

zumab scheint wirksam und gut verträglich zu sein. Sie bedarf aber weiterer standardisierender Studien bezüglich der Dosierung sowie der Dauer der Anwendung.

Zusammenfassend wurden in den letzten Jahren viele neue Erkenntnisse über die Rolle des Immunglobulins E in der Pathogenese des bullösen Pemphigoids gewonnen, die uns aktuell neue Therapiemöglichkeiten anbieten. Ob diese im Verlauf etabliert werden, werden wir sicherlich in der nahen Zukunft sehen.

Das Ziel dieses Beitrags besteht somit nicht darin, die Empfehlung bezüglich der alten, gut etablierten diagnostischen sowie therapeutischen Optionen des bullösen Pemphigoids auszusprechen, sondern dem Leser einen kurzen Exkurs über die neuen Erkenntnisse in der Pathogenese und Therapie dieser Erkrankung zu bieten.

Korrespondenzadresse

Dr. G. Balakirski

Klinik für Dermatologie und Allergologie
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
gbalakirski@ukaachen.de

Danksagung. Danksagung an Frau Dr. R.U. Wahl für die umfangreiche sprachliche Korrektur.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Balakirski, H.F. Merk und M. Megahed geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Lever WF (1953) Pemphigus. *Medicine* (Baltimore) 32(1):1–123
- Beutner EH, Jordon RE (1964) Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 117:505–510
- Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumental G, Hale WL, Lever WF (1967) Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA* 200(9):751–756
- Stanley JR, Hawley-Nelson P, Yuspa SH, Shevach EM, Katz SI (1981) Characterization of bullous pemphigoid antigen: a unique basement membrane protein of stratified squamous epithelia. *Cell* 24(3):897–903
- Labib RS, Anhalt GJ, Patel HP, Mutasim DF, Diaz LA (1986) Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol* 136(4):1231–1235
- Stanley JR, Tanaka T, Mueller S, Klaus-Kovtun V, Roop D (1988) Isolation of complementary DNA for bullous pemphigoid antigen by use of patients' autoantibodies. *J Clin Invest* 82(6):1864–1870
- Kippes W, Schmidt E, Roth A, Rzyany B, Bröcker EB, Zillikens D (1999) Immunopathologic changes in 115 patients with bullous pemphigoid. *Hautarzt* 50(12):866–872
- Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E (2009) Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 7(5):434–440
- Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS, Kirtschig G (2012) British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol* 167(6):1200–1214
- Megahed M (2012) Histopathology of blistering diseases. Springer, Berlin
- Greaves MW, Burton JL, Marks J, Dawber RP (1971) Azathioprine in treatment of bullous pemphigoid. *Br Med J* 1(5741):144–145

Hautarzt 2014 DOI 10.1007/s00105-014-3538-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

G. Balakirski · H.F. Merk · M. Megahed

Bullöses Pemphigoid. Ein neuer Blick auf eine bekannte Krankheit

Zusammenfassung

Hintergrund. Bei dem bullösen Pemphigoid handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die mit einer subepidermalen Blasenbildung einhergeht. Im Serum der Patienten werden typischerweise IgG-Antikörper gegen Bestandteile der epithelialen Basalmembran (BP 180 und 230 Antigene) gefunden. In der direkten Immunfluoreszenz zeigt sich in der Regel eine lineare Ablagerung von IgG und/oder C3 entlang der Basalmembran, wobei auch die anderen Immunglobuline vorhanden sein können.

Fallpräsentation. Bei unserem Patient zeigte sich klinisch nicht das für ein bullöses Pemphigoid typische Bild von prallen Blasen am Körper. Das klinische Bild war eher vereinbar mit einer Prurigo simplex subacuta, bzw. einer pruriginösen Variante atopischer Dermatitis. Zudem zeigte sich im Patientenserum

eine starke Erhöhung des Gesamt-IgE-Wertes. Die Diagnosesicherung war durch die ELISA-Untersuchung des Serums sowie eine direkte Immunfluoreszenz von periläsionärer Haut möglich.

Schlussfolgerung. Atypische klinische Präsentationen des bullösen Pemphigoids ohne Blasenbildung sind möglich. Aktuelle Studien zeigen, dass eine Erhöhung des Gesamt-IgE-Wertes im Patientenserum häufig bei der Erkrankung nachweisbar ist. Dieser Beitrag bietet dem Leser einen kurzen Exkurs über die neuen Erkenntnisse in der Pathogenese und Therapie des bullösen Pemphigoids.

Schlüsselwörter

Autoimmunerkrankung · Direkte Immunfluoreszenz · Pruritus · Immunglobulin E · Omalizumab

Bullous pemphigoid. A new look at a well-known disease

Abstract

Background. Bullous pemphigoid is an autoimmune blistering disease that is associated with appearance of subepidermal blisters. IgG antibodies against components of the epithelial basement membrane (BP 180 and 230 antigens) can be typically found in serum of patients. Direct immunofluorescence reveals usually a linear deposition of IgG and/or C3 along the basement membrane, but other immunoglobulins may also be present.

Case presentation. Our patient had no detectable formation of tense blisters of his skin; instead, the clinical picture was rather compatible with a prurigo simplex subacuta or a pruritic variant of atopic dermatitis. He also had a markedly elevated total serum IgE level. The diagnosis was confirmed by detection of circulating IgG against BP 180 in pa-

tient's serum in ELISA and detection of linear IgG deposits along the basement membrane zone of epidermis in the direct immunofluorescence.

Conclusion. Atypical clinical presentations of bullous pemphigoid without blister formation are possible. Recent studies show that an increased total IgE level in serum of patients may occur frequently. The aim of this report is to provide the reader with a brief insight in the new findings in pathogenesis and therapy of bullous pemphigoid.

Keywords

Autoimmune disease · Direkt immunfluoreszenz · Pruritus · Immunglobulin E · Omalizumab

12. Beissert S, Werfel T, Frielings U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, Zillikens D, Rzany B, Hunzelmann N, Meurer M, Gollnick H, Ruzicka T, Pillekamp H, Junghans V, Bonsmann G, Luger TA (2007) A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 143(12):1536–1542
13. Kjellman P, Eriksson H, Berg P (2008) A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol* 144(5):612–616
14. Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H, Bernard P, Joly P, Estève E, Richard MA, Pauwels C, Ingen-Housz-Oro S, Guillot B, Dereure O (2001) Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol* 165(6):1337–1343
15. Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C, Sakiz V, Crickx B, Prost C, Roujeau JC, Revuz J, Belaich S (1996) Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 34(4):683–684
16. Venning VA, Millard PR, Wojnarowska F (1989) Dapsone as first line therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 120(1):83–92
17. Thomas I, Khorenian S, Arbesfeld DM (1993) Treatment of generalized bullous pemphigoid with oral tetracycline. *J Am Acad Dermatol* 28(1):74–77
18. Barthélémy H, Thivolet J, Cambazard F, Bendelac A, Mauduit G, Granier F, Frappaz A (1986) Cyclosporin in the treatment of bullous pemphigoid: preliminary study. *Ann Dermatol Venerol* 113(4):309–313
19. Gual A, Iranzo P, Mascaró JM Jr (2014) Treatment of bullous pemphigoid with low-dose oral cyclophosphamide: a case series of 20 patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 28(6):814–818
20. Reguiai Z, Tchen T, Perceau G, Bernard P (2009) Efficacy of rituximab in a case of refractory bullous pemphigoid. *Ann Dermatol Venerol* 136(5):431–434
21. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E (2011) Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 65(3):552–558
22. Fuertes I, Luelmo J, Leal L, Román J, Sánchez S, Mascaró JM Jr (2013) Refractory childhood pemphigoid successfully treated with rituximab. *Pediatr Dermatol* 30(5):e96–97
23. Arbesman CE, Wypych JI, Reisman RE, Beutner EH (1974) IgE levels in sera of patients with pemphigus or bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 110(3):378–381
24. Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, Van den Bergh F, Warren SJ, Janson MM, Fairley JA (2003) Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-specific autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 120(5):784–788
25. Soh H, Hosokawa H, Asada Y (1993) IgE and its related phenomena in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 128(4):371–377
26. Delaporte E, Dubost-Brama A, Ghohestani R, Nicolas JF, Neyrinck JL, Bergeon H, Janin A, Capron M (1996) IgE autoantibodies directed against the major bullous pemphigoid antigen in patients with a severe form of pemphigoid. *J Immunol* 157(8):3642–3647
27. Ishiura N, Fujimoto M, Watanabe R, Nakashima H, Kuwano Y, Yazawa N, Echigo T, Okochi H, Tamaki K (2008) Serum levels of IgE anti-BP180 and anti-BP230 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 49(2):153–161
28. Messingham KA, Noe MH, Chapman MA, Giudice GJ, Fairley JA (2009) A novel ELISA reveals high frequencies of BP180-specific IgE production in bullous pemphigoid. *J Immunol Methods* 346(1–2):18–25
29. Yayli S, Pelivani N, Beltraminelli H, Wirthmüller U, Belezny Z, Horn M, Borradori L (2011) Detection of linear IgE deposits in bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid: a useful clue for diagnosis. *Br J Dermatol* 165(5):1133–1137
30. Fairley JA, Burnett CT, Fu CL, Larson DL, Fleming MG, Giudice GJ (2007) A pathogenic role for IgE in autoimmunity: bullous pemphigoid IgE reproduces the early phase of lesion development in human skin grafted to nu/nu mice. *J Invest Dermatol* 127(11):2605–2611
31. Yalcin AD, Genc GE, Celik B, Gumuslu S (2014) Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) is effective in treating bullous pemphigoid and its effects on soluble CD200. *Clin Lab* 60(3):523–524
32. London VA, Kim GH, Fairley JA, Woodley DT (2012) Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *Arch Dermatol* 148(11):1241–1243
33. Dufour C, Souillet AL, Chanceliere C, Jouen F, Bodermer C, Jullien D, Cambazard F, Joly P, Reix P (2012) Successful management of severe infant bullous pemphigoid with omalizumab. *Br J Dermatol* 166(5):1140–1142
34. Fairley JA, Baum CL, Brandt DS, Messingham KA (2009) Pathogenicity of IgE in autoimmunity: successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 123(3):704–705
35. Yu KK, Crew AB, Messingham KA, Fairley JA, Woodley DT (2014). Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.053