

Clinical Letter

Spezifisches IgE gegen *Staphylococcus aureus*-Superantigene bei Patienten mit bullösem Pemphigoid

Specific IgE to *Staphylococcus aureus* superantigens in patients affected by bullous pemphigoid

DOI: 10.1111/ddg.14518_g

English online version on Wiley Online Library

Sehr geehrte Herausgeber,

kürzlich wurde nachgewiesen, dass IgE gegen BP180 und BP230 an der Pathogenese des bullösen Pemphigoids (BP) beteiligt ist [1], wobei IgE gegen BP180 mit Schweregrad und Aktivität der Krankheit assoziiert ist [2]. Erhöhte Serumspiegel allergenspezifischer IgE sind auch Zeichen atopischer Erkrankungen (AD). Spezifisches IgE gegen Staphylokokken-Superantigene (SsAgs) findet sich bei etwa 80 % der Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis [3]. SsAgs sind Exotoxine, zu denen Staphylokokken-Enterotoxin (SE) A, SEB, SEC, SED und *Toxic Shock Syndrome Toxin-1* (TSST-1) gehören [4]. Wir untersuchten, ob Patienten mit BP IgE gegen andere Antigene als BP180 und BP230 produzieren und ob diese Auswirkungen auf den klinischen Verlauf der Krankheit haben.

Es wurde eine prospektive Beobachtungsstudie mit Patienten mit BP sowie IgE-positiven atopischen und gesunden Kontrollgruppen durchgeführt. Bei jedem Patienten wurden demographische Daten erhoben und eine Blutprobe zur Bestimmung des Gesamt-IgE, des spezifischen IgE gegen BP180, BP230 und die vier Staphylokokken-Toxine entnommen. Ein IgE-Wert über 250 kU/l galt als positiv. Zur Bewertung der Krankheitsaktivität wurde der *Bullous Pemphigoid Disease Area Index* (BPDIAI) verwendet. Insgesamt wurden 120 Patienten (70 Männer, 50 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 76 ± 11 Jahren eingeschlossen. Vierzig Patienten (23 Männer und 17 Frauen, Durchschnittsalter 78 Jahre) wiesen ein aktives BP auf, 40 Patienten (28 Männer und 12 Frauen, Durchschnittsalter 76 Jahre) bildeten eine Kontrollgruppe mit IgE-positiver Atopie, und 40 Patienten (19 Männer und 21 Frauen, Durchschnittsalter 75 Jahre) bildeten die gesunde Kontrollgruppe.

Der mittlere Gesamt-IgE-Wert betrug 739,8 kU/l für die Pemphigoid-Gruppe, 1123,43 kU/l für die atopische Gruppe; 50,47 kU/l für die nicht atopische Gruppe. Die Variabilitätsanalyse mit dem Kruskal-Wallis-Test zeigte signifikante

Unterschiede der Gesamt-IgE-Werte in den drei Gruppen und auch im Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0,008$).

IgE gegen TSST-1 waren bei 32 atopischen Patienten (80 %, Mittelwert 2,59 kUA/l), bei drei nicht atopischen Patienten (7,5 %, Mittelwert 0,18 kUA/l) und bei 24 Pemphigoid-Patienten (60 %, Mittelwert 1,49 kUA/l) vorhanden. IgE gegen Staphylokokken-Enterotoxin A (SEA) waren bei 18 Patienten der atopischen Gruppe (45 %, Mittelwert 0,72 kUA/l), bei einem Patienten der nicht atopischen Gruppe (2,5 %, 0,08 kUA/l) und bei zwölf Patienten der Pemphigoid-Gruppe (30 %, Mittelwert 0,48 kUA/l) vorhanden. IgE gegen Staphylokokken-Enterotoxin B (SEB) wurden bei 25 Personen der atopischen Gruppe (62,5 %, Mittelwert 1,49 kUA/l), bei zwei Personen der nicht atopischen Gruppe (5 %, Mittelwert 0,19 kUA/l) und bei 14 Patienten der Pemphigoid-Gruppe (35 %, Mittelwert 0,81 kUA/l) nachgewiesen. IgE gegen Staphylokokken-Enterotoxin C (SEC) kamen bei 24 Patienten der atopischen Gruppe (60 %, Mittelwert 1,78 kUA/l), bei einem Patienten der nicht atopischen Gruppe (2,5 %, 0,11 kUA/l) und bei 15 Patienten der Pemphigoid-Gruppe (37,5 %, Mittelwert 0,67 kUA/l) vor. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Daten.

Obwohl die Variabilitätsanalyse mit dem Kruskal-Wallis-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Spiegeln an spezifischem IgE zwischen der atopischen und

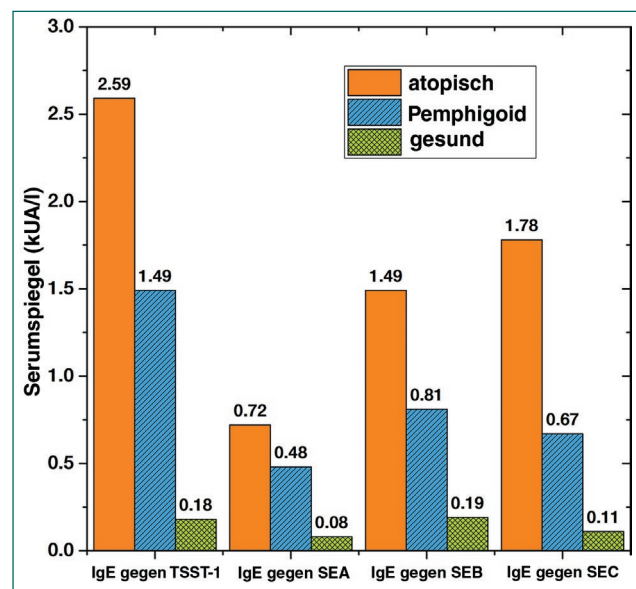


Abbildung 1 Spezifische IgE-Spiegel gegen die Staphylokokken-Superantigene.

Abk.: TSST-1, toxic shock syndrome toxin-1; SEA, Staphylokokken-Enterotoxin A (*staphylococcal enterotoxin A*); SEB, Staphylokokken-Enterotoxin B (*staphylococcal enterotoxin B*); SEC, Staphylokokken-Enterotoxin C.

Tabelle 1 Charakteristische Merkmale der Pemphigoid-Patienten, aufgeteilt nach dem Gesamt-IgE-Spiegel.

	IgE-Wert oberhalb des Normalbereichs	IgE-Wert innerhalb des Normalbereichs
Anzahl (Männer, Frauen)	23 (16; 7)	17 (7; 10)
Mittleres Alter (Jahre)	79,2	76,4
Mittlere Krankheitsdauer (Monate)	13	18
Mittelwert des BPDAl	55,57	35,70
Urtikaria-Läsionen	17 (73,9 %)	11 (64,7 %)
Mittelwert des SEA-Wertes (Anzahl der positiven Patienten, %)	0,78 (12; 52,2 %)	0,04 (0; 0 %)
Mittelwert des SEB-Wertes (Anzahl der positiven Patienten, %)	1,36 (14; 60,9 %)	0,05 (0; 0 %)
Mittelwert des SEC-Wertes (Anzahl der positiven Patienten, %)	1,12 (14; 60,9 %)	0,07 (1; 5,9 %)
Mittelwert des TSST-1-Wertes (Anzahl der positiven Patienten, %)	2,43 (19; 82,6 %)	0,21 (5; 29,4 %)
Mindestens ein spezifisches IgE gegen SsAgs	22 (95,7 %)	6 (35,3 %)
Mittelwert des BP180-Wertes (Anzahl der positiven Patienten, %)	67,97 (20; 87,0 %)	47,84 (12; 70,6 %)
Mittelwert des BP230-Wertes (Anzahl der positiven Patienten, %)	45,90 (17; 73,9 %)	13,92 (6; 35,3 %)

Abk.: BPDAl, *Bullous Pemphigoid Disease Area Index*; TSST-1, *toxic shock syndrome toxin-1*; SEA, Staphylokokken-Enterotoxin A; SEB, Staphylokokken-Enterotoxin B; SEC, Staphylokokken-Enterotoxin C; SsAgs, Staphylokokken-Superantigen.

der Pemphigoid-Gruppe zeigte, wiesen die von BP betroffenen Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen höhere Spiegel an spezifischem IgE gegen SsAgs auf (mit Ausnahme von SEC, das sich zwischen den drei Gruppen mit $p < 0,008$ unterschied).

Tabelle 1 zeigt die Merkmale der Pemphigoid-Patienten, unterteilt danach, ob das Gesamt-IgE über dem Normalwert lag oder nicht. Patienten mit hohem Gesamt-IgE zeigen eine Tendenz zu kürzerer Krankheitsdauer, klinisch und serologisch schwereren Formen sowie deutlicher Positivität für alle vier Staphylokokken-Toxine. Dieser Befund passt zu anderen Studien, welche die IgE-Spiegel mit der Krankheitsaktivität korrelieren [5–7]. Die Zuordnung zu Th2-gewichteten Entzündungsreaktionen wird noch diskutiert [8, 9].

IgE gegen exogene Antigene/Allergene wurden bei BP-Patienten bisher nicht beachtet. Obwohl eine pathogenetische Rolle nicht nachgewiesen werden kann, zeigen unsere Daten, dass Staphylokokken-Toxine die klinischen Symptome verschlimmern könnten. Dies wird durch den höheren mittleren BPDAl-Wert bei sensibilisierten Patienten (49,82 vs. 40,83) nahegelegt, obwohl keine statistische Signifikanz vorliegt. Dadurch würde die klinische Wirksamkeit von Therapieregimes mit initialem systemischem Einsatz anti entzündlicher Antibiotika [10] wie Doxycyclin [11, 12] weiter unterstützt. Interessanterweise waren IgE gegen Staphylokokken-Exotoxine auch bei Patienten mit hauptsächlich urtikariellen Läsionen vorhanden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich der spezifischen IgE-Werte zu Beginn

und nach sechsmonatiger Behandlung, was darauf hindeutet, dass die spezifischen IgE-Werte nicht von der Krankheitsaktivität beeinflusst werden [2, 13]. Dennoch ist es möglich, dass spezifisches IgE gegen SsAgs infolge einer Dysfunktion der Hautbarriere auftritt und nicht spezifisch für BP ist.

Es wurde berichtet, dass das Gesamt-IgE während des Alterns ansteigt, mit einem Gipfel in der ältesten Subgruppe (> 85 Jahre), die am meisten gefährdet ist, BP zu entwickeln [14]. In der gleichen Studie wird festgestellt, dass allergenspezifische IgE-Spiegel mit dem Alter signifikant abnehmen, was indirekt bestätigt, dass der Befund von spezifischem IgE gegen SsAgs bei BP-Patienten nicht zufällig ist [14].

Interessenkonflikt

Keiner.

Andrea Michelerio^{1,2}, Andrea Carugno^{1,3}, Stefania Barruscotti^{1,2}, Annalisa De Silvestri⁴, Mara De Amici⁵, Carlo Tomasini^{1,2}, Camilla Vassallo¹

(1) Dermatology Clinic, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

(2) Department of Clinical-Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy

(3) Current affiliation: Dermatology Unit, ASST Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy

(4) Scientific Direction, Clinical Epidemiology and Biometric Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

(5) Laboratory of Immuno-Allergology of Clinical Chemistry and Pediatric Clinic, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo and University of Pavia, Viale Camillo Golgi, 19, 27100, Pavia, Italy

Korrespondenzanschrift

Camilla Vassallo, MD, PhD
Dermatology Clinic
Department of Clinical-Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo and University of Pavia
Viale Camillo Golgi 19
27100 Pavia, Italy
E-Mail: c.vassallo@smatteo.pv.it

Literatur

- 1 Freire PC, Muñoz CH, Stingl G. IgE autoreactivity in bullous pemphigoid: eosinophils and mast cells as major targets of pathogenic immune reactants, *Br J Dermatol* 2017; 177(6): 1644–53.
- 2 Döpp R, Schmidt E, Chimanovitch I et al. IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in bullous pemphigoid: Serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(4): 577–83.
- 3 Nomura I, Tanaka K, Tomita H et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2 Pt 1): 441–6.
- 4 Leung DYM, Hauk P, Strickland I et al. The role of superantigens in human diseases: Therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol* 1998; 139(Suppl 53): 17–29.
- 5 Ghohestani RF, Cozzani E, Delaporte E et al. IgE antibodies in sera from patients with bullous pemphigoid are autoantibodies preferentially directed against the 230-kDa epidermal antigen (BP230). *J Clin Immunol* 1998; 18(3): 202–9.
- 6 Kelly LA, Holubkov R, Campbell MA et al. Serum IgE concentrations in bullous pemphigoid correlate with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(1): S204.
- 7 Kalowska M, Ciepiela O, Kowalewski C et al. Enzyme-linked immunoassay index for anti-NC16A IgG and IgE auto-antibodies correlates with severity and activity of bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2016; 96(2): 191–6.
- 8 Cozzani E, Parodi A, Rebora A et al. Gruppo Ligure di Studi in Dermatologia (GLISID). Bullous pemphigoid in Liguria: a 2-year survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(4): 317–9.
- 9 Delli FS, Sotiriou E, Lazaridou E et al. Total IgE, eosinophils, and interleukins 16, 17A, and 23 correlations in severe bullous pemphigoid and treatment implications. *Dermatol Ther* 2020; 33(6): e13958.
- 10 Henahan M, Montuno M, De Benedetto A. Doxycycline as an anti-inflammatory agent: updates in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(11): 1800–8.
- 11 Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10079): 1630–8.
- 12 Krakauer T, Buckley M. Doxycycline is anti-inflammatory and inhibits staphylococcal exotoxin-induced cytokines and chemokines. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(11): 3630–3.
- 13 Iwata Y, Komura K, Koder M et al. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2008; 144(1): 41–8.
- 14 De Amici M, Ciprandi G. The age impact on serum total and allergen specific IgE. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5(3): 170–4.