

# Pemphigus-Erkrankungen

## Klinische Bedeutung

Die Pemphigus-Erkrankungen sind lebensbedrohliche Erkrankungen, die durch intraepidermale Blasen und Autoantikörper gegen die desmosomalen Cadherine wie Desmogleine gekennzeichnet sind. Zu der Gruppe der Pemphigus-Erkrankungen zählen der *Pemphigus vulgaris*, der *Pemphigus foliaceus*, der IgA-Pemphigus und der paraneoplastische Pemphigus. Bei Pemphigus-Erkrankungen, insbesondere beim *Pemphigus vulgaris*, können auch die Schleimhäute betroffen sein. Bei chronischen Schleimhautulzerationen sollte daher differenzialdiagnostisch auch eine Pemphigus-Erkrankung ausgeschlossen werden.

Die Pemphigus-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 Pemphigus-Erkrankungen noch drei weitere Erkrankungsgruppen unterschieden werden. Diese sind *Dermatitis herpetiformis*, Pemphigoid-Erkrankungen und die *Epidermolysis bullosa acquisita*. Bei den Pemphigus-Erkrankungen entstehen die Blasen intradermal, bei den übrigen bullösen Autoimmundermatosen subepidermal.

## Indikation

Der Nachweis von gewebsgebundenen Autoantikörpern mittels direkter Immunfluoreszenz in einer periläsionalen Hautbiopsie bzw. die Bestimmung von Autoantikörpern gegen Zell-Zell-Kontakte mittels Haut-Ak (IgA / IgG) und gegen Desmoglein-1 und Desmoglein-3 ist indiziert bei:

- Verdacht auf Blasen bildende Autoimmundermatosen bei Kindern und Erwachsenen
- Ausschluss einer Autoimmundermatose bei Kindern und Erwachsenen
- Patienten mit chronischen Schleimhautulzerationen
- Einschätzung der Erkrankungsaktivität bei Patienten mit bekannten Pemphigus-Erkrankungen
- Monitoring des Therapieerfolges bei Patienten mit bekannten Pemphigus-Erkrankungen

## 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

## Das Wichtigste auf einen Blick

Der Nachweis von IgG- oder IgA-Ablagerungen an den Zell-Zell-Kontakten (interzelluläres Muster) mittels direkter Immunfluoreszenz bzw. von Autoantikörpern, die mit einem intrazellulären Muster im Haut-Ak (IgA / IgG) am Epithel binden, stellt eine Voraussetzung für die Diagnose einer Pemphigus-Erkrankung dar.

stellt jedoch eine zwingende Voraussetzung für die Diagnose einer bullösen Autoimmundermatose dar.

Dabei werden im Haut-Ak (IgA / IgG) auf Organschnitten die im Serum zirkulierenden Autoantikörper nachgewiesen, die mit einem interzellulärem Muster am Epithel binden. Mittels ELISA ist es möglich, Desmoglein-1-Ak und/oder Desmoglein-3-Ak spezifisch nachzuweisen. Häufig ist die Diagnose einer Pemphigus-Erkrankung daher bereits durch eine serologische Untersuchung möglich. Der Nachweis von Immunglobulin-Ablagerungen mit einem netzartigem Muster (Zell-Zell-Kontakte) in der Haut durch direkte Immunfluoreszenz sichert die Diagnose einer Pemphigus-Erkrankung, auch wenn hierfür noch keine spezifischen histologischen Veränderungen nachweisbar sind.

Die Serumspiegel von Desmoglein-1-Ak und Desmoglein-3-Ak korrelieren gut mit der klinischen Erkrankungsaktivität. Daher eignet sich die Bestimmung dieser Autoantikörper mittels quantitativer Immunoassays (ELISA) auch als Verlaufsparemeter.

## Weiterführende Labordiagnostik

Bei Verdacht auf einen paraneoplastischen Pemphigus können die Autoantikörper gegen Plakine mittels IFT auf Urothel (Rattenblase) bzw. gegen Envoplakin mittels ELISA bestimmt werden.

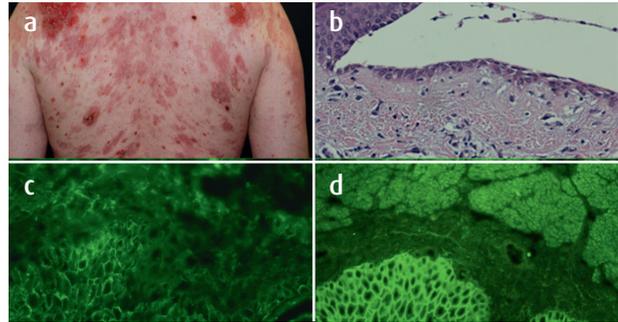
Bei positiver direkter Immunfluoreszenz und IFT mit negativem ELISA für Desmoglein-1 und Desmoglein-3 bzw. anderen Bindungsmustern können differenzialdiagnostisch weitere Untersuchungen zum Ausschluss einer Pemphigoid-Erkrankung (BP180- und BP230-Ak), einer *Dermatitis herpetiformis* (Transglutaminase-Ak), 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 histologische 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 Pemphigus vulgaris (PV)**

(a) Schlappe Blasen und Erosionen bei einem Patienten mit PV. (b) Histopathologisch intraepidermale suprabasilläre Spaltbildung (H&E, x 200). (c) Direkte Immunfluoreszenz einer periläsionalen Hautbiopsie zeigt Ablagerungen von IgG an den Zell-Zell-Kontakten (interzelluläres Fluoreszenzmuster; x 250). (d) Nachweis zirkulierender IgG-Autoantikörper, die mit einem interzellulären Fluoreszenzmuster am Epithel binden, 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
Desmoglein-1-Ak	32505	€ 9,50	3877	€ 26,23	€ 30,16
Desmoglein-3-Ak	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:
- Chioorean 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/foiaceus und des bullösen Pemphigoids. J Dtsch Dermatol Ges 2015; 13(7): 713-727.
  - 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