

28 Blasenbildende Erkrankungen

28.1	Allgemeines	402
28.2	Pemphigus-Gruppe	402
28.3	Pemphigoid-Gruppe	409
28.4	Dermatitis herpetiformis Duhring (MD)	414

I. Moll

28.1 Allgemeines

Unter dem Begriff „blasenbildende Erkrankungen“ werden chronisch verlaufende Hautkrankheiten unterschiedlicher Genese zusammengefasst, deren Primäreffloreszenzen Blasen (Bullae) sind. Es handelt sich einerseits um **Genodermatosen** (S. 469) und andererseits um **immunologische** Dermatosen. Letztere werden in diesem Kapitel besprochen. Sie sind durch pathogene Autoantikörper gegen Adhäsionsmoleküle der Keratinozytenoberfläche oder der dermoepidermalen Junktionszone oder gegen Enzyme in der Epidermis bedingt und lassen sich wie folgt einteilen:

- Pemphigus-Gruppe
- Pemphigoid-Gruppe
- Dermatitis herpetiformis Duhring.

► **Merke.** Die **Nikolski-Phänomene** weisen eine Neigung zur Blasenbildung auf:
■ **Nikolski I:** Blasen lassen sich durch Schiebedruck auf gesunder Haut auslösen.
■ **Nikolski II:** Stehende Blasen lassen sich durch seitlichen Druck verschieben.

28.2 Pemphigus-Gruppe

► **Definition.** Erworbene chronische Dermatosen, die durch **akantholytische Blasenbildung**, ballonierete Keratinozyten im Blasenlumen und Autoantikörper gegen die Desmosomen (siehe Histologischer Aufbau der Epidermis [S. 17]) der Plattenepithelzellen gekennzeichnet sind.

Akantholytische Blasen entstehen intraepidermal durch Auseinanderweichen der Keratinozyten (siehe Abb. 28.2). Die getrennten Zellen runden sich ab und können am Blasengrund zytologisch nachgewiesen werden (**positiver Tzanck-Test**). Ursache der Akantholyse sind Autoantikörper gegen die Desmogleine 3 und Desmoglein 1, die Transmembranproteine der Desmosomen aus der Familie der Cadherine (S. 17) sind. Diese Antikörper lösen die Zell-Zell-Kontakte der Keratinozyten und hemmen die Bildung neuer Kontakte.

Die Pemphigus-Gruppe umfasst folgende Krankheiten:

- Pemphigus vulgaris
- Pemphigus vegetans
- Pemphigus foliaceus, Pemphigus erythematosus
- medikamenteninduzierter Pemphigus
- paraneoplastischer Pemphigus

28.2.1 Pemphigus vulgaris

► **Definition.** In gesunder Haut und Schleimhaut entstehen durch **Akantholyse** Blasen in den unteren Epithelschichten. IgG-Autoantikörper speziell gegen **Desmoglein 3** und **geringer gegen Desmoglein 1** sind im Serum und abgelagert in den Interzellularräumen der Epidermis und hautnaher Schleimhäute nachweisbar.

Epidemiologie: Der Pemphigus vulgaris hat eine Inzidenz von unter 0,5/100 000/Jahr und ist die häufigste Erkrankung der Pemphigus-Gruppe. Bevorzugt erkranken Men-

28.1 Allgemeines

Hierbei handelt es sich um chronisch verlaufende Hautkrankheiten unterschiedlicher Genese, deren Primäreffloreszenzen Blasen sind. Unterschieden werden **Genodermatosen** und **immunologisch** bedingte Dermatosen. Letztere werden in diesem Kapitel besprochen.

► **Merke.**

28.2 Pemphigus-Gruppe

► **Definition.**

Akantholytische Blasen entstehen intraepidermal durch Auseinanderweichen der Keratinozyten (siehe Abb. 28.2). **Pemphiguszellen** sind ballonierete Keratinozyten im Blasenlumen (**Tzanck-Test**).

Zur Pemphigus-Gruppe zählen:

- Pemphigus vulgaris
- Pemphigus vegetans
- Pemphigus foliaceus, Pemphigus erythematosus
- medikamenteninduzierter Pemphigus
- paraneoplastischer Pemphigus

28.2.1 Pemphigus vulgaris

► **Definition.**

Epidemiologie: Der Pemphigus vulgaris ist selten.

28.1 Pemphigus vulgaris



- a Große schaffe intakte Blase mit klarem Inhalt auf gesunder Haut. *Quelle: E.G. Jung, Heidelberg*
 b Kleine schaffe Blasen und Erosionen mit Schuppenkrusten auf gesunder Haut.
 c Konfluente Erosionen mit Schuppenkrusten.
 d Weißliche Beläge und Erosionen an der oralen Schleimhaut.

schen im mittleren und höheren Lebensalter, sehr selten auch Kinder. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen.

Ätiologie und Pathogenese: Die IgG-Autoantikörper sind gegen **Desmoglein 3** und (**weniger**) gegen **Desmoglein 1** in Desmosomen (S. 17) von Plattenepithelzellen gerichtet und haben eine wesentliche pathogenetische Bedeutung (**Autoimmunerkrankung!**). Klinisch spricht dafür, dass ihr Titerverlauf meist der Schwere der Krankheit parallel geht, Plasmapherese und immunsuppressive Therapien effektiv sind und Pemphigus vulgaris überzufällig häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen (u. a. Myasthenie, perniziöse Anämie) kombiniert ist. Es wird diskutiert, dass die Fixation der Autoantikörper an der Zelloberfläche direkt Blasen induziert oder proteolytische Fermente u. a. aktiviert, was sekundär Akantholyse und Blasenbildung induziert. Allerdings bleibt die Ursache der Antikörperbildung unklar. Molekulares Mimikry (Bakterien, Viren), Freilegung von Antigenen durch Traumen, Tumoren und Lymphozyten-Fehlreaktionen werden diskutiert bei genetischem Hintergrund (Assoziation mit HLA- Allelen).

Klinik: Die ersten Zeichen des Pemphigus vulgaris sind oft lange unscheinbar. Umschrieben an beliebigen Hautstellen, oft am Kopf, am Nabel oder an der Brust treten in gesunder Haut **schaffe Blasen** mit klarem Inhalt auf, die stark schmerzen. Sie platzen rasch, **Erosionen** und **Krusten** entstehen. Durch Konfluenz der Herde entstehen großflächige Läsionen, die teils erodiert, meist schuppig-krustig belegt sind, aber auch noch intakte Blasen zeigen (Abb. 28.1). Oft geschieht der generelle Hautbefall erst nach Monaten. Die Reepithelialisierung beginnt im Zentrum und erfolgt ohne Narbenbildung. Eine reaktive Hyperpigmentierung kann jedoch noch lange bleiben.

Ätiologie und Pathogenese: Die „Pemphigus-Antikörper“ sind gegen das **Desmoglein 3** (und weniger gegen Desmoglein 1) in Desmosomen (S. 17) gerichtet und haben eine wesentliche pathogenetische Bedeutung (**Autoimmunerkrankung!**).

Klinik: In gesunder Haut treten **schaffe Blasen** mit klarem Inhalt auf, die rasch platzen und **Erosionen** und **Krusten** ergeben. Sie dehnen sich exzentrisch aus und konfluieren (Abb. 28.1).

Bevorzugt befallen sind die druckexponierten **Intertrigines** und die **Glutäalregion**.

Bei ca. 50% der Patient*innen beginnt die Krankheit in der **Mundschleimhaut** (Abb. 28.1d).

Diagnostik: Das klinische Bild und ein **positives Nikolski-Phänomen** sind diagnostisch hinweisend.

Histopathologie und der Nachweis von „**Pemphigus-Antikörpern**“ gegen **Desmoglein 3** (und 1) im Serum sind beweisend.

Histopathologie: Oberhalb der Basalschicht sind lokalisierte, akantholytische Blasen vorhanden in deren Lumen sich Keratinozyten und Leukozyten finden (Abb. 28.2 und Abb. 28.3).

Da während akuter Phasen an normaler Haut durch seitlich schiebenden Druck Blasen auslösbar sind (Nikolski-Phänomen I positiv), sind oft die druckexponierten **Intertrigines** und die **Glutäalregion** bevorzugt und sehr hartnäckig befallen.

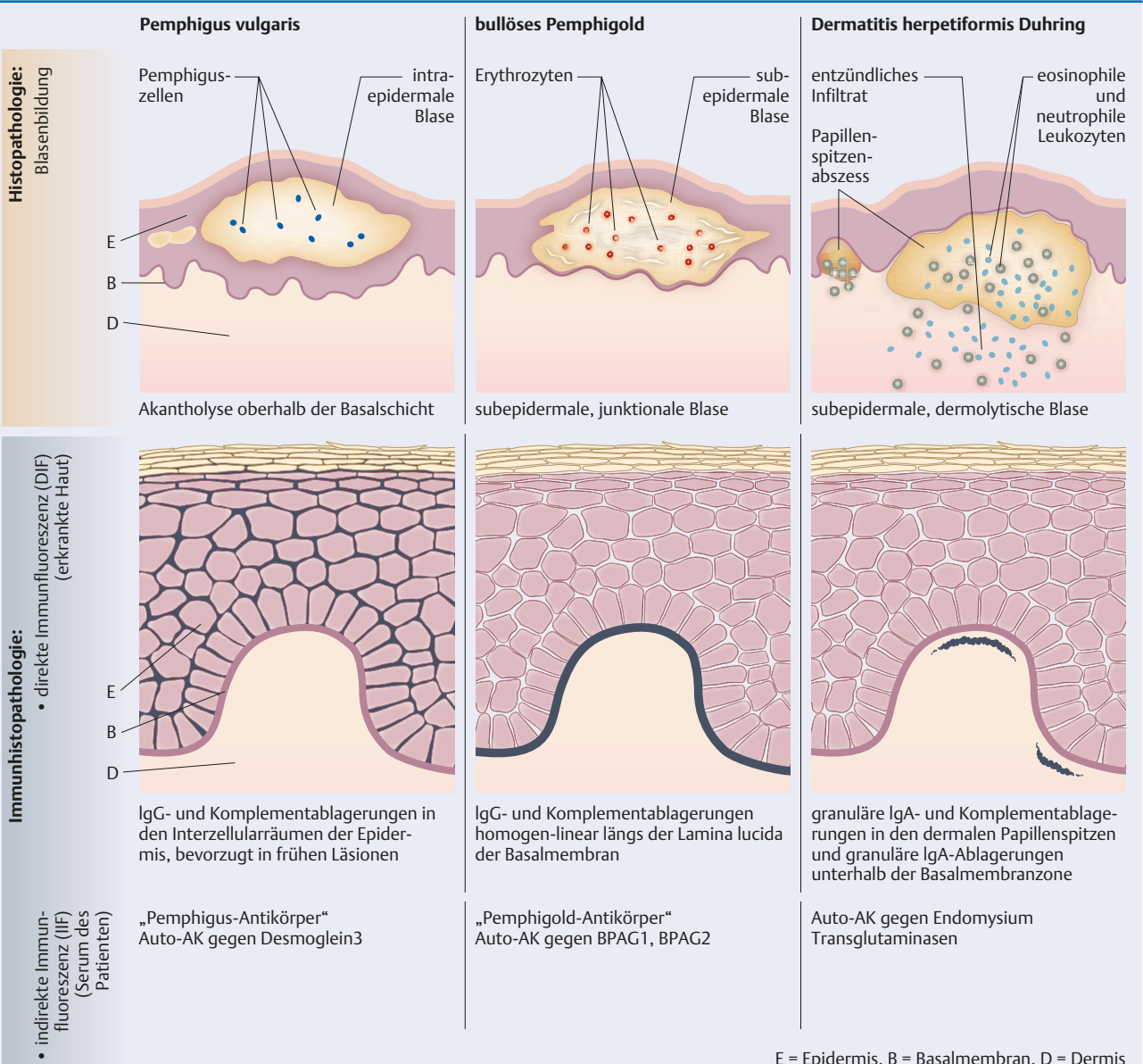
Bei ca. 50% der Patient*innen beginnt die Krankheit an der **Mundschleimhaut** und bleibt oft lange Zeit darauf beschränkt. Die Blasen platzen dort noch rascher und es entstehen blutende, sehr schmerzhaft Erosionen (Abb. 28.1d). Auch die Ano-Genitalschleimhäute können betroffen sein. Bei ausgedehntem Befall bestehen Krankheitsgefühl, Appetitlosigkeit und oft auch Fieber.

Diagnostik: Erosionen an der Mundschleimhaut und/oder schlaffe Blasen in gesunder Haut mit ballonierten Keratinozyten im Blasenlumen sowie ein **positives Nikolski-Phänomen** lassen an einen Pemphigus vulgaris denken.

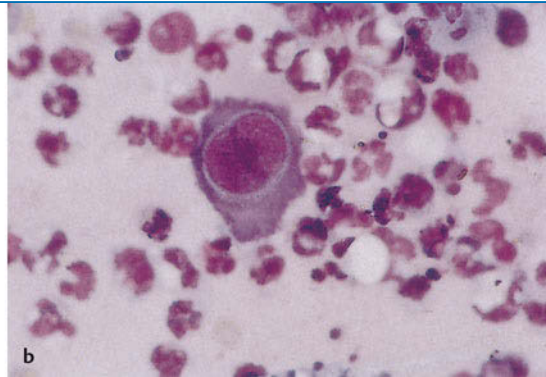
Die histo- und immunhistopathologischen Befunde sowie der Nachweis von IgG-Autoantikörper gegen **Desmoglein 3 und 1** im Serum, die fast immer nachweisbar sind, bestätigen die Verdachtsdiagnose.

Histopathologie: Es finden sich oberhalb der Basalschicht lokalisierte, akantholytische Blasen, d. h. die Blasen entstanden durch Verlust des Zell-Zell-Kontaktes und Insudation von Serum. Die basalen Keratinozyten bleiben auf der Basallamina wie

28.2 Histopathologische und immunhistopathologische Befunde bei Pemphigus vulgaris, bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis Duhring



28.3 Tzanck-Test



- a Bei Verdacht auf Pemphiguskrankheiten wird nach Abschieben der oberen Epidermisschichten (Nikolski I) vom Blasengrund mit dem Messerrücken oder Spachtel Material gewonnen und auf Objektträger ausgestrichen.
- b Positiver Tzanck-Test: Im Ausstrichpräparat zeigen sich akantholytische, ballonierte Keratinozyten (Pemphiguszellen → Bildmitte) und Granulozyten (May-Grünwald Giemsa, 1000-fache Vergrößerung).

Quelle: E.G. Jung, Heidelberg

Grabsteine erhalten. Im Blasenlumen finden sich ballonierte Keratinozyten und Leukozyten (Abb. 28.2 und Abb. 28.3). Die Dermis ist von Leukozyten infiltriert.

Immunhistopathologisch lassen sich in den Interzellularräumen der gesamten Epidermis IgG und Komplement nachweisen.

Differenzialdiagnose: Abzugrenzen sind die übrigen bullösen Dermatosen (Tab. 28.1).

Immunhistopathologie: interzelluläre Ablagerungen von IgG und Komplement.

Differenzialdiagnose: siehe Tab. 28.1.

28.1 Differenzialdiagnose von Pemphigus vulgaris, bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis Duhring

	Pemphigus vulgaris	bullöses Pemphigoid	Dermatitis herpetiformis Duhring
Häufigkeit	<0,5/100 000/Jahr	1,5/100 000/Jahr	sehr selten
Erkrankungsalter	30–60 Jahre	meist > 60 Jahre	20–50 Jahre
Geschlechtsverteilung	Frauen und Männer gleich	Männer etwas häufiger	meist Männer
Hautbefall	schlaffe Blasen vorwiegend auf normaler Haut, Erosionen und Schuppenkrusten	polymorphes Bild mit prallen, meist großen Blasen auf erythematöser Haut und Erosionen	gruppierte Bläschen auf erythematösen und urtikariellen Plaques, Erosionen und Krusten
Schleimhautbefall	meist, oft zu Beginn	sehr selten	praktisch nie
Vernarbung	nein	nein	möglich
Tzanck-Test (Abb. 28.3)	positiv (ballonierte Keratinozyten)	negativ	negativ
Antigene	Desmoglein 3, 1 u. a.	BP180, BP230 u. a.	Endomysium glatter Muskulatur (Transglutaminase 2) Transglutaminase 3
Nikolski-Phänomen I (S. 128)	positiv	negativ (positiv nur im Erythem)	negativ
Nikolski-Phänomen II (S. 402)	positiv	positiv	negativ
subjektive Beschwerden	Schmerzen (bes. im Mund)	Juckreiz, Schmerzen	Brennen, Jucken
Therapie	Glukokortikoide, Rituximab, Azathioprin, Cyclosporin A, Plasmapherese	Tumorsuche! Glukokortikoide, Azathioprin, Tetrazykline	Sulfone, Sulfapyridin, gluten- und jodfreie Diät

Therapie: Mittel der Wahl ist die systemische Therapie mit **Glukokortikoiden**. Zu Beginn der Therapie haben sich hohe Dosen (ca. 1-2 mg/kg Prednison/d) bewährt, die (insbesondere bei ausgeprägten Fällen) frühzeitig mit einer **immunsuppressiven** Therapie, z. B. mit Azathioprin (Imurek 100–200 mg/d), kombiniert werden sollten. Damit kann die Glukokortikoiddosis oft rasch reduziert werden. Bei schweren Verlaufsformen kommen auch Cyclophosphamid, Methotrexat, Cyclosporin A und **Plasmapherese** in Betracht.

Die Therapie kann auch mit Glukokortikoiden zusammen mit **Rituximab** (CD20-Antikörper; 2 Infusionen im Abstand von 2 Wochen) begonnen werden. Auch dadurch sind die Glukokortikoide oft ähnlich rasch zu reduzieren. Bei ausbleibender Remission kann die Rituximab-Gabe wiederholt werden.

Therapie: Mittel der Wahl ist die systemische Therapie mit **Glukokortikoiden** und **Immun-suppressiva** (z. B. Azathioprin), Rituximab, Zytostatika oder **Plasmapherese**.

Externa fördern die Reepithelialisierung und verhindern sekundäre Infektionen.

Prognose: Der Verlauf ist akut bis chronisch mit Remissionen. Glukokortikoide und Immunsuppressiva verbessern die Prognose jedoch entscheidend.

► Exkurs.

Die zusätzliche **externe Therapie** (u. a. Antiseptika, Metallfolien) soll die Beschwerden lindern, die Reepithelialisierung der Erosionen fördern und sekundäre Infektionen verhindern.

Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie, wie Leukopenie, Infektanfälligkeit und Nephro-/Hepatotoxizität, sind zu beachten. Die Therapie richtet sich nach dem klinischen Verlauf und dem Titerverlauf der Autoantikörper, die oft eng korreliert sind (s. o.).

Prognose: Der Verlauf kann akut bis chronisch mit intermittierenden Remissionen sein. Unbehandelt und vor dem Einsatz von Glukokortikoiden verlief die Erkrankung meist in 1–3 Jahren letal. Glukokortikoide und Immunsuppressiva verbessern die Prognose entscheidend; langfristige Erscheinungsfreiheit und sogar Ausheilung sind möglich. Die Todesursachen sind jetzt vorwiegend die Folgen der langfristigen Glukokortikoid- und immunsuppressiven Therapie.

► Exkurs. **Pemphigus vegetans**

Der Pemphigus vegetans ist eine seltene **Sonderform des Pemphigus vulgaris**, die gekennzeichnet ist durch schlaffe, rasch erodierende Blasen, Erosionen und nachfolgende **papillomatöse Wucherungen** (Vegetationen; Abb. 28.4). Prädilektionsstellen für diese Vegetationen sind die Intertrigines und Mundwinkel, wo Mazeration und bakterielle Besiedlung triggern. Am übrigen Integument kommen meist wenige pemphigustypische Blasen vor (Übergänge!).

Die Diagnose erfolgt wie bei Pemphigus vulgaris.

Differenzialdiagnostisch ist an vegetierende Pyodermien (Histologie, Staphylokokken!), Condylomata lata bei Lues II (TPHA!) und Acanthosis nigricans (Histopathologie!) zu denken. Therapie: systemische Behandlung wie bei Pemphigus vulgaris, lokal bei geringer Ausdehnung mit Glukokortikoiden und Desinfizienzien.

28.4 Pemphigus vegetans



a Papillomatöse Wucherungen, teils mit Krusten.
b „Vegetation“ (Detailbild). Quelle: E.G. Jung, Heidelberg

28.2.2 Pemphigus foliaceus

► Definition.

Formen:

- sporadischer Pemphigus foliaceus
- endemischer (brasilianischer) Pemphigus foliaceus
- Pemphigus erythematosus

Sporadischer Pemphigus foliaceus

Epidemiologie: sehr seltene Erkrankung.

28.2.2 Pemphigus foliaceus

► Definition.

Die Erkrankung ist durch **akantholytische Blasen** im Stratum granulosum, Autoantikörper im Serum gegen **Desmoglein 1** (wenig Desmoglein 3) und Ablagerung von IgG in den Interzellularräumen, bevorzugt im Stratum granulosum, gekennzeichnet.

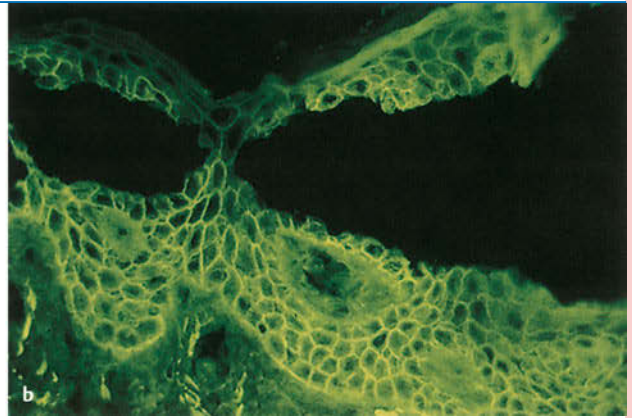
Es existieren verschiedene **Formen:**

- sporadischer Pemphigus foliaceus mit schwerem Verlauf
- endemischer (brasilianischer) Pemphigus foliaceus
- Pemphigus erythematosus – umschriebene Form

Sporadischer Pemphigus foliaceus

Epidemiologie: Die Erkrankung ist sehr selten. Am meisten betroffen sind Menschen zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr.

28.5 Pemphigus foliaceus



- a Fläche, nässende Erosionen und blättereartige Schuppenkrusten am Rumpf.
 b Die Immunhistopathologie zeigt an den Zellgrenzen antikörperdekorierte Keratinozyten, die Kontakte in den oberen Epidermisschichten verlieren. C3-Darstellung.

Ätiologie und Pathogenese: Es ist eine Pemphigusform mit **Autoantikörpern** im Serum gegen Desmoglein 1 (wenig gegen Desmoglein 3), das betont suprabasal exprimiert ist. Daher entstehen die akantholytischen Blasen bevorzugt im Stratum granulosum. Für die pathogenetische Bedeutung dieser Autoantikörper sprechen die gleichen Beobachtungen und Versuchsergebnisse wie bei Pemphigus vulgaris (S.402). UV-Licht triggert.

Klinik: Die ersten Läsionen sind flache, **schlaffe, rasch aufplatzende Blasen**, die meist am behaarten Kopf, im Gesicht und am oberen Rumpf lokalisiert sind. Die rasch zerstörten Blasen hinterlassen flache, nässende Erosionen, die schuppig-krustig belegt sind. Sie dehnen sich exzentrisch aus. Das gesamte Integument ist dann gerötet und von klebrigen, blättereartigen Schuppenkrusten bedeckt (Abb. 28.5a). Reibung und UV-Licht triggern (Nikolski-Phänomen I positiv). Bakterielle Sekretzerersetzung ergibt einen charakteristischen, **unangenehmen Fötör**. Meist besteht Juckreiz oder Brennen. Die **Schleimhäute** sind **selten** und nur gering **befallen**.

Diagnostik: Der serologische Nachweis von Desmoglein-1-Antikörpern, immun- und histopathologische Befunde wie bei Pemphigus vulgaris sichern die Diagnose (Abb. 28.5b).

Differenzialdiagnose: Die aufgelagerten Schuppenkrusten und die Prädilektionsstellen an Kopf, Hals und Thorax lassen auch an einen diskoiden Lupus erythematoses und an ein seborrhoisches Ekzem denken. Bei erythrodermatischen Ausprägungen müssen ein generalisiertes Ekzem, eine Psoriasis vulgaris oder Prämykose abgegrenzt werden.

Therapie: Wie beim Pemphigus vulgaris werden vornehmlich systemisch **Glukokortikoide** und sehr selten **Immunsuppressiva** (Azathioprin) eingesetzt. Diaminodiphenylsulfon ist ebenfalls wirksam. Bakterielle Sekundärinfektionen sind systemisch und/oder lokal zu behandeln. Lokal haben sich Desinfizienzien (z. B. Octenidin) und Metallfolien bewährt.

Ätiologie und Pathogenese: Autoimmunologisch bedingte Erkrankung, deren **Autoantikörper** wie Pemphigus-Antikörper reagieren. Beim Pemphigus foliaceus sind die Antikörper mehr gegen **Desmoglein 1** in den Desmosomen gerichtet.

Klinik: Flache, **schlaffe, rasch platzende Blasen** (meist am Kopf oder oberen Rumpf), die klebrig-krustige, erosive Läsionen ergeben. Typisch ist ein **unangenehmer Fötör** (Abb. 28.5a).

Schleimhäute sind nur **selten befallen**.

Diagnostik: Serologische, immun- und histopathologische Befunde sichern die Diagnose (Abb. 28.5b).

Differenzialdiagnose: diskoider LE, seborrhoisches Ekzem, generalisiertes Ekzem, Psoriasis vulgaris.

Therapie: systemische Therapie mit **Glukokortikoiden** und/oder **Immunsuppressiva**.

► Exkurs. Weitere Formen des Pemphigus foliaceus

Brasilianischer Pemphigus foliaceus (Fogo selvagem – „wildes Feuer“): Diese Erkrankung ist ein endemischer Pemphigus foliaceus im zentralen Südamerika. Sie bevorzugt junge Frauen. Es besteht eine familiäre Häufung und eine Assoziation mit der Verbreitung der Mücke Simulium pruinosum. Wahrscheinlich überträgt die Mücke ein mit Desmoglein 1 kreuzreagierendes Speichelprotein. Das klinische Bild ist dem des Pemphigus foliaceus sehr ähnlich, oft aber ausgehnter und mit Allgemeinsymptomen. Die Schleimhäute bleiben unbeteiligt. Subjektiv klagten die Betroffenen über Schmerzen, die wie Feuer brennen („wildes Feuer“). Eine systemische Glukokortikoidtherapie führt in ca. 50% der Fälle zur Heilung.

Pemphigus erythematosus (Pemphigus seborrhoicus, Senear-Usher-Syndrom): Diese seltene Erkrankung ist durch erythematosquamöse Plaques und akantholytische Blasen in den seborrhoischen Arealen (Kopf, oberer Thorax) sowie einen milden Verlauf gekennzeichnet (Abb. 28.6). Die Schleimhäute sind nicht befallen. Häufig besteht Juckreiz. UV und Medikamente triggern. Immunpathologisch handelt es sich um einen Pemphigus foliaceus in Kombination mit **Lupus erythematoses** (ANA, Lupusband positiv, siehe Abb. 21.3). Glukokortikoide und Diaminodiphenylsulfon sind wirksam.

► Exkurs.

28.6 Pemphigus erythematosus



- a Auf gerötetem Grund besteht eine seborrhoide Schuppung mit Bläschen im Randbereich.
b Schuppende, blasige Effloreszenzen auf geröteten Herden (Detailbild).

► Klinischer Fall.

► **Klinischer Fall.** Die 52 Jahre alte Patientin hatte seit 9 Monaten rezidivierend schmerzhafte Erosionen an den Mundschleimhäuten. Unterschiedliche Lokaltherapeutika sprachen kurzfristig an. Seit 4 Monaten traten zunehmend am Nabel, in der Leistenregion und am Rücken auf gesunder Haut schlaflae Blasen auf, die rasch platzten und verkrusteten. Die bei der Krankenhausaufnahme durchgeführte histopathologische Untersuchung ergab eine akantholytische Blasenbildung in den unteren Epidermisschichten. In der direkten Immunfluoreszenz waren in den Interzellularräumen der Epidermis IgG- und Komplementablagerungen erkennbar. Die Desmoglein-3-Antikörper hatten im Serum einen Titer von 1:320. Diese histopathologischen und immunhistologischen Befunde bestätigten die klinische Verdachtsdiagnose eines Pemphigus vulgaris. Eine systemische Therapie mit anfangs 100 mg Decortin/d führte zur Remission, die mit Azathioprin 100 mg und Decortin 8 mg/d mehrere Monate stabil blieb.

28.2.3 Medikamenteninduzierter Pemphigus

► Definition.

► **Definition.** Pemphigus-vulgaris- und Pemphigus-foiaceus-artige Hauterscheinungen können nach Einnahme verschiedener Medikamente induziert werden. Meist erfolgt eine Rückbildung nach Absetzen des Medikaments, selten Persistenz („echter Pemphigus“ induziert?).

Ätiologie: Medikamente (Tab. 28.2) und genetische Prädisposition.

Klinik, Diagnostik: siehe Pemphigus vulgaris (S. 402) und foliaceus (S. 406).

► Merke.

► **Merke.** Bei Auftreten eines Pemphigus vulgaris oder Pemphigus foliaceus muss eine sorgfältige **Arzneimittelanamnese** erhoben werden! Meist tritt der Pemphigus mehrere Monate nach Medikamenteneinnahme auf.

Therapie: Absetzen des Medikaments; evtl. Glukokortikoide (systemisch) und immunsuppressive Therapie.

Ätiologie: Die SH-Gruppen der Medikamente (Tab. 28.2) reagieren wahrscheinlich direkt mit den Desmogleinen und induzieren so die Blasen. Ein anderer Modus ist die Induktion durch gestörte Immunreaktion u. a. der B-Zellen. Bei weitem am häufigsten löst Penicillamin einen Pemphigus aus.

Klinik, Diagnostik: wie Pemphigus vulgaris (S.402) und foliaceus (S.406), meist ohne Schleimhautbefall. Antikörper gegen Desmoglein 1 und 3 sind oft vorhanden.

Therapie: Absetzen des angeschuldigten Medikaments! Bei verzögerter Rückbildung können systemisch Glukokortikoide (meist reicht eine niedrige Dosierung aus), immunsuppressive Therapien oder Diaminodiphenylsulfone gegeben werden, siehe Pemphigus (S.402).

28.2

28.2 Arzneimittel, die einen Pemphigus auslösen

Medikamente mit SH-Gruppe	Medikamente ohne SH-Gruppe
Penicillamin	Pyrazalone
Penicilline	Phenobarbital
Captopril, Enalapril	Progesteron
Cephalosporine	Interferon- α
	Acetylsalizylsäure

28.2.4 Paraneoplastischer Pemphigus

► Definition.

► **Definition.** Spezielle Pemphiguskrankheit mit polymorphem klinischem Bild in Assoziation mit Lymphomen, Leukämien, Thymomen und selten auch anderen Tumoren. Die Autoantikörper sind gegen verschiedene Proteine der Desmosomen (S. 17) und Hemidesmosomen (meist Desmoglein 3 und auch Desmoplakin I, II, Desmoglein 1, Plakine und BP230) gerichtet.

28.2.4 Paraneoplastischer Pemphigus

Klinik: Typisch ist ein **polymorphes klinisches** Bild mit Erythemen, Blasen und Erosionen oft in kokardenartiger Anordnung am gesamten Integument. Es besteht ein sehr ausgedehnter und schwerer Befall der Schleimhäute (Mund, Oropharynx, Larynx, Ösophagus, Trachea, Bronchien). Die Effloreszenzen können dem Tumor vorausgehen oder nachfolgen.

Diagnostik: Histo-, immunhistopathologische und serologische Befunde sichern die Diagnose.

Histopathologie: suprabasale akantolytische Blasen, disseminierte Dyskeratosen der Keratinozyten, Basalzelldegeneration und ein entzündliches Infiltrat in der Dermis.

Die direkte Immunfluoreszenz entspricht der bei Pemphigus vulgaris (S.402), oft zusätzlich bandförmige IgG- und C3-Ablagerungen entlang der Basalmembran.

Im Serum finden sich vor allem Autoantikörper gegen **Desmoglein 3 und auch gegen Desmoplakin I, II, Desmoglein 1, Plakine** und **BP230** (Hauptbestandteile der Desmosomen und Hemidesmosomen).

Differenzialdiagnose: Die Abgrenzung von anderen Pemphigusformen erfolgt klinisch und durch den Nachweis der Autoantikörper.

Therapie: Oft zeigt sich ein schlechtes Ansprechen auf die Therapien. Es werden neben Glukokortikoiden auch Rituximab und Cyclosporin eingesetzt.

Prognose: Leichte bis schwere Verläufe sind möglich. Der paraneoplastische Pemphigus heilt oft ab, falls der Tumor therapiert wurde.

28.3 Pemphigoid-Gruppe

► **Definition.** Bei den Erkrankungen dieser Gruppe entstehen die Blasen durch Abheben der gesamten Epidermis von der Dermis, d. h., es sind **subepidermale** Blasen.

Die Pemphigoid-Gruppe umfasst folgende Krankheiten:

- bullöses Pemphigoid
- vernarbendes Schleimhautpemphigoid
- Pemphigoid gestationis (Herpes gestationis)
- lineare IgA-Dermatose

28.3.1 Bullöses Pemphigoid

► **Synonym.** Parapemphigus, Alterspemphigoid

► **Definition.** Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch prall gespannte Blasen, die subepidermal in der Lamina lucida auf gesunder Haut oder auf erythematösen, urtikariellen Plaques entstehen. Typisch sind Autoantikörper gegen Proteine der Hemidesmosomen, die bullösen Pemphigoid-Antigene 1 und 2 (BPAG1, BP230 und BPAG2, BP180). Es besteht eine Assoziation mit HLA-II-Allelen.

Epidemiologie: Betroffen sind ca. 1,5/100 000/Jahr nach dem 60. Lebensjahr, Männer häufiger.

Ätiologie und Pathogenese: Es handelt sich um eine **Autoimmunerkrankung**, bei der die Autoantikörper im Serum gegen **BP230** und **BP180** gerichtet sind. BP230 (230 kDa) ist ein Protein der intrazellulären Plaques der Hemidesmosomen (S.20). BP180 (180 kDa) ist ein ungewöhnliches Transmembranprotein der Hemidesmosomen mit kollagenartigen Teilabschnitten, daher auch Kollagen XVII genannt. Die Antigen-Antikörper-Reaktion in Hemidesmosomen entlang der Basalmembran führt zur Blasenbildung, was durch In-vivo- und In-vitro-Experimente gezeigt werden konnte.

Das bullöse Pemphigoid kann auch als **Paraneoplasie** auftreten, dabei könnte die Autoantikörperbildung primär durch das als „fremd“ erkannte Karzinom induziert sein und durch Kreuzreaktion mit den Hemidesmosomen der Haut die Blasen erzeugen.

Weitere Trigger: Eventuell ändern UV-Strahlen die Antigenität der Proteine der Hemidesmosomen, was die Triggerung durch Licht erklären könnte. Auch Medikamen-

Klinik: **Polymorphes klinisches Bild** mit Erythemen, Blasen, kokardenartigen Effloreszenzen und Erosionen am gesamten Integument und ausgedehnter Befall der Schleimhäute.

Diagnostik: Histo-, immunhistopathologische und serologische Befunde sichern die Diagnose.

Im Serum finden sich Autoantikörper gegen **Desmoglein 3, Desmoplakin I, II** und **bullöses Pemphigoid-Antigen 230**.

Differenzialdiagnose: andere Pemphigusformen.

Therapie: Malignomsuche und -therapie!

Prognose: häufig Abheilung nach Tumortherapie.

28.3 Pemphigoid-Gruppe

► **Definition.**

Zur Pemphigoid-Gruppe zählen:

- bullöses Pemphigoid
- vernarbendes Schleimhautpemphigoid
- Pemphigoid gestationis (Herpes gestationis)
- lineare IgA-Dermatose

28.3.1 Bullöses Pemphigoid

► **Synonym.**

► **Definition.**

Epidemiologie: meist ältere Menschen.

Ätiologie und Pathogenese: Es handelt sich um eine **Autoimmunerkrankung**, bei der die Autoantikörper im Serum gegen **BP 230** und **BP180** gerichtet sind.

Das bullöse Pemphigoid kann als **Paraneoplasie** auftreten.

Klinik: Pralle Blasen auf gesunder Haut oder auf Erythemen treten bevorzugt in den Falten, am Abdomen und an den Oberschenkelinnenseiten auf (Abb. 28.7). Die Mundschleimhaut ist selten befallen.

Die Blasendecke ist wesentlich widerstandsfähiger als bei Pemphigus-Krankheiten.

Sonderformen: urtikariell, pruriginös, ekzematös und lokalisiert (Unterschenkel und Kopf).

Diagnostik: Das klinische Bild lässt an die Diagnose denken, die histo-, immunhistopathologisch und serologisch gesichert wird. Das Nikolski-II-Phänomen ist oft positiv.

Histopathologie: subepidermale Blasenbildung mit dermalem Infiltrat (Abb. 28.2).

Immunhistopathologie: Entlang der Basalmembran sind IgG und Komplement abgelagert (Abb. 28.2).

Serologie: Typisch sind **Antikörper** im Serum gegen **BP230** und **BP180** (Hemidesmosomproteine).

te, wie z. B. Penicillin, Diazepam, ACE-Hemmer und Furosemid, können ein bullöses Pemphigoid triggern.

Das bullöse Pemphigoid ist assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen (Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus u. a.) und mit neurologischen Erkrankungen.

Klinik: Die charakteristischen Effloreszenzen sind wenige mm bis cm große, **pralle Blasen**, die generalisiert, bevorzugt jedoch in den großen Falten, an Abdomen, den Oberschenkeln und Armen auftreten. Manchmal bleibt die Erkrankung einige Zeit lokalisiert. Die Blasen entstehen auf gesunder Haut oder auf elevierten Erythemen. Der Blaseninhalt ist klar oder hämorrhagisch, da bei der subepidermalen Blasenbildung die Kapillaren des oberflächlichen Plexus angerissen werden können (Abb. 28.7). Die Mundschleimhaut ist selten befallen.

Da die Blasendecke aus der gesamten Epidermis besteht, sind die Blasen wesentlich widerstandsfähiger als bei Pemphigus-Krankheiten. Wenn sie platzen, entstehen flache Erosionen, die blutig-krustig belegt sind. Sie heilen, von den Rändern ausgehend, narbenlos ab. Sehr häufig treten (oft prämonitorisch) Juckreiz oder Schmerzen auf.

Es gibt **Sonderformen:** ohne Blasen, diese weisen meist urtikarielle, pruriginöse und ekzematöse Herde auf (Abb. 28.7). Des Weiteren existiert das lokalisierte bullöse Pemphigoid, welches symmetrisch an den Unterschenkeln und am Kopf auftritt.

Diagnostik: Gespannte, pralle Blasen auf gesunder Haut und elevierten Erythemen lassen bei älteren Patient*innen an ein bullöses Pemphigoid denken. Gesichert wird die Diagnose durch die histo- und immunhistopathologische Untersuchung sowie serologisch.

Der Tzanck-Test (S.402) ist negativ. Das Nikolski-I-Phänomen kann, vorwiegend in Blasenrandgebieten, positiv sein. Das Nikolski-II-Phänomen (S.402) ist oft positiv, d. h. vorhandene Blasen lassen sich durch seitlichen Druck verschieben.

Histopathologie: Anfangs entwickelt sich eine **subepidermale** Spalte, die unveränderte Epidermis wird als Blasendecke abgehoben. Der Blaseninhalt besteht nur aus Serum, manchmal sind zusätzlich reichlich eosinophile sowie neutrophile Granulozyten und oft Erythrozyten vorhanden. In der oberen Dermis findet sich ein entzündliches Infiltrat (Abb. 28.2). Elektronenmikroskopisch ist die Spaltbildung innerhalb der Lamina lucida der Basalmembran lokalisiert (siehe Kapitel 1.2.2 [S.20]).

Immunhistopathologie: Immunhistopathologisch können entlang der meist nicht verbreiterten Basalmembran IgG und Komplement C3 nachgewiesen werden (Abb. 28.2).

Serologie: Typisch sind im Patienten-Serum **Autoantikörper** gegen Antigene der Hemidesmosomen. Autoantikörper gegen **BP230** sind in ca. 70 %, gegen **BP180** in ca. 55 % nachweisbar. Diese Antikörpertiter korrelieren nicht mit der Krankheitsaktivität. Eine Eosinophilie besteht häufig.

28.7 Bullöses Pemphigoid



a Pralle Blasen und Erosionen in zirzinären Erythemen.
b Pralle, teils hämorrhagische Blasen unterschiedlicher Größe in ekzematösen Herden.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch sind Pemphigus vulgaris, Morbus Duhring und eine diabetische bullöse Dermatose (Diabetes mellitus, keine entsprechenden immunhistologischen Befunde!) abzugrenzen (siehe Tab. 28.1).

Therapie: Eine Tumorsuche ist in jedem Falle angezeigt. Systemisch werden **Glukokortikoide** verabreicht; anfangs in mittleren Dosen (40–50 mg Prednisolon/d), später reichen jedoch niedrige Dosen aus. Topische, starke Glukokortikoide, über einen längeren Zeitraum in absteigender Wirkstärke, scheinen ähnliche Effekte zu erreichen. Gelegentlich werden auch Dapson oder Doxycyclin gegeben. Nur in therapieresistenten Fällen kann man zusätzlich Immunsuppressiva (Azathioprin) oder Zytostatika (Methotrexat) verordnen. Lokal erfolgt die Behandlung zusätzlich desinfizierend, z. B. Pinseln mit antiseptischen Lösungen oder Gelen.

Prognose: Die Erkrankung verläuft chronisch, meist in Schüben und heilt oft spontan. Wenn ein Malignom bekannt und therapiert ist, sistiert das Pemphigoid häufig, und rezidiert bei Tumorprogression. Glukokortikoide und Immunsuppressiva verbessern die Prognose entscheidend.

► **Klinischer Fall.** Die 64-jährige Patientin litt über ein Jahr an mäßig juckenden großflächigen Erythemen, in denen immer wieder pralle, teils hämorrhagische Blasen auftraten. Die histopathologische Untersuchung zeigte subepidermale Blasen mit einem leukozytären Infiltrat in der Dermis. Die direkte Immunfluoreszenz ließ an der Basalmembranzzone abgelagertes Immunglobulin IgG und Komplement C3 erkennen. Im Serum war BP230 (Titer 1:128) vorhanden. Bei der Durchuntersuchung fand sich ein lobuläres Mammakarzinom, das vollständig reseziert werden konnte. Unter oraler Therapie mit Glukokortikoiden sistierte das bullöse Pemphigoid 2 Monate nach der Operation.

28.3.2 Vernarbendes Schleimhautpemphigoid

► **Synonym.** Zikatrisierendes Pemphigoid

► **Definition.** Chronische bullöse Dermatose der Schleimhäute, selten auch der Haut, die zu starken Vernarbungen führt. Lineare IgG-, IgA- und C3-Ablagerungen entlang der dermoepidermalen Junktionszone sind typisch.

Epidemiologie: seltene Erkrankung, meist ältere Menschen.

Ätiologie und Pathogenese: Es handelt sich um eine vernarbende Variante des bullösen Pemphigoids (S.409). Die Autoantikörper (IgG, IgA) sind gegen **BP180**, **BP230**, **Laminin 332** und $\alpha 6\beta 4$ -Integrin, selten gegen Kollagen VII gerichtet. Die Erkrankung kann auch als Paraneoplasie auftreten, insbesondere, wenn Laminin-332-Antikörper vorhanden sind.

Klinik: Am häufigsten sind die Mundschleimhaut und die Konjunktiven, seltener auch Nasen-, Rachen-, Genital- und Analschleimhäute betroffen. Hautbeteiligung tritt bei ca. 30 % der Patient*innen auf.

In den **Augen** beginnt das bullöse Schleimhautpemphigoid mit Erythemen und kleinen Blasen an den bulbären Konjunktiven, die rasch platzen, eine chronische Konjunktivitis unterhalten und unter starker narbiger Schrumpfung abheilen, was zu Synechien führt (Abb. 28.8a). Ektropien, sekundäre Hornhautveränderungen mit Pannusbildung und Ulzerationen, die zur Erblindung führen. Die Verlegung der Tränenabführungsgänge durch Narben führt zur Austrocknung mit Panophthalmie, was letztlich zum Verlust des Auges führen kann.

An den **Mund- und Anogenitalschleimhäuten** treten rezidivierend Blasen auf, die rasch platzen und zu stark schmerzenden Erosionen führen, welche meist mit narbigen Schrumpfungen und Synechien (Abb. 28.8b) abheilen, weniger an der Mundschleimhaut.

Die **Hautbeteiligung** ist in den meisten Fällen auf wenige Areale beschränkt. Generalisierte Blasenschübe sind extrem selten.

Diagnostik: Klinisches Bild, Histo- und Immunhistopathologie sichern die Diagnose.

Differenzialdiagnose: Pemphigus vulgaris, Morbus Duhring und diabetische bullöse Dermatose (siehe Tab. 28.1).

Therapie: Tumorsuche! Therapie mit systemischen oder lokalen **Glukokortikoiden** und lokal mit Desinfizenzien.

Prognose: Chronischer, meist schubweiser Verlauf, Spontanheilung möglich. Die Prognose ist vom evtl. Vorliegen eines Tumors abhängig.

► **Klinischer Fall.**

28.3.2 Vernarbendes Schleimhautpemphigoid

► **Synonym.**

► **Definition.**

Epidemiologie: sehr selten.

Ätiologie und Pathogenese: Variante des bullösen Pemphigoids (S.409). Es finden sich Autoantikörper gegen **BP180**, **BP230**, **Laminin 332** oder $\alpha 6\beta 4$ -Integrin.

Klinik: Bevorzugt an der **Mundschleimhaut**, den **Konjunktiven**, **Nasopharynx** und **anogenital** (Abb. 28.8) treten kleine Blasen auf, die rasch platzen und mit starker narbiger Schrumpfung abheilen. Dies führt meist zu Synechien, lediglich an der Mundschleimhaut nur selten.

Diagnostik: Klinisches Bild, Histo- und Immunhistopathologie sichern die Diagnose.