

# Diagnostik und Therapie des Anti-p200-Pemphigoids

## Diagnostic and Therapy of Anti-p200 Pemphigoid

### Autoren

M. M. Holtsche, D. Zillikens, C. D. Sadik

### Institut

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie,  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1015-4101> |

Akt Dermatol 2020; 46: 41–44

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christian D. Sadik, Klinik für Dermatologie,  
Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein, Campus Lübeck,  
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck  
[Christian.Sadik@uksh.de](mailto:Christian.Sadik@uksh.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Pemphigoid-Erkrankungen sind eine Gruppe von 7 Autoimmunerkrankungen, bei denen es durch Bildung von Autoantikörpern gegen Proteine des dermal-epidermalen Adhäsionskomplexes zu einer Entzündung der Haut und Schleimhäute kommt, die zur Bildung von Blasen und Erosionen führen können. Die einzelnen Pemphigoid-Erkrankungen weisen in ihrem klinischen Bild Ähnlichkeiten, teilweise aber auch erhebliche Unterschiede auf. Die genaue Differenzierung der einzelnen Pemphigoid-Erkrankungen ist oft nur durch eine gründliche immunpathologische Diagnostik möglich. Dies betrifft insbesondere die Differenzierung

zwischen bullösem Pemphigoid, Epidermolysis bullosa acquisita und Anti-p200-Pemphigoid. Letztere ist die zuletzt definierte Pemphigoid-Erkrankung und die einzige mit immer noch unbekanntem Autoantigen. In dem vorliegenden Artikel präsentieren wir den typischen Verlauf eines Anti-p200-Pemphigoids und gehen detailliert auf die immunpathologische Diagnostik ein, die benötigt wird, um das Anti-p200-Pemphigoid von anderen Pemphigoid-Erkrankungen zu unterscheiden.

### ABSTRACT

Pemphigoid diseases are a group of 7 different autoimmune diseases, characterized by autoantibodies directed to different proteins of the dermal-epidermal adhesion complex. These autoantibodies induce inflammation of the skin and mucous membranes, which can, consequently, elicit the emergence of blisters and erosions. The individual pemphigoid diseases exhibit a largely variable clinical presentation, but, at the same time, also closely resemble each other. Thus, thorough immunopathological analysis is often required to differentiate the diseases from each other. This is particularly the case for the differentiation between bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita, and anti-p200 pemphigoid. The latter is the most recently defined pemphigoid disease and the only pemphigoid disease whose autoantigen is still elusive. We present a typical case of anti-p200 pemphigoid and describe in detail the path of immunopathological diagnostics required to distinguish anti-p200 pemphigoid from other pemphigoid diseases.

## Einleitung

Pemphigoid-Erkrankungen sind eine Gruppe blasenbildender Autoimmundermatosen. Ihnen gemeinsam ist die Bildung von Autoantikörpern gegen Proteine der dermo-epidermalen Junktionszone [1]. Derzeit werden 7 unterschiedliche Pemphigoid-Erkrankungen voneinander abgegrenzt. Diese unterscheiden sich teilweise in dem jeweils zugrundeliegenden Autoantigen sowie im klinischen Bild und im Krankheitsverlauf. Über die letzten Jahrzehnte konnten die den Pemphigoid-Erkrankungen jeweils zugrundeliegenden Autoantigene identifiziert werden. Eine Ausnahme stellt jedoch das erst 1996 beschriebene Anti-p200-Pemphigoid dar [2, 3].

Das Anti-p200-Pemphigoid ähnelt in seiner klinischen Präsentation dem bullösen Pemphigoid und der entzündlichen

Variante der Epidermolysis bullosa acquisita. Es ist von diesen Erkrankungen klinisch daher oft nur schwer zu differenzieren. Die typische Krankheitspräsentation umfasst starken Pruritus am gesamten Integument sowie erythematöse Plaques, Blasen und Erosionen [4–6].

Die immunpathologische Diagnostik und die Differenzierung des Anti-p200-Pemphigoids von anderen Pemphigoid-Erkrankungen ist komplex und daher nur in speziellen Autoimmundiagnostiklaboren möglich. Die für das Anti-p200-Pemphigoid diagnostische Ergebniskonstellation immunpathologischer Befunde umfasst den Nachweis gewebesgebender IgG-Autoantikörper mit n-gezacktem Muster an der dermo-epidermalen Junktionszone in der direkten Immunofluoreszenz (DIF), die Ablagerung von IgG-Autoantikörpern auf der dermalen Seite

salzgespaltener Humanhaut in der indirekten Immunfluoreszenz (IIF) sowie den Nachweis von zirkulierenden IgG-Autoantikörpern gegen ein Protein mit einer molekularen Masse von 200 kDa im Immunoblot [4]. Letzterer erfordert die aufwendige Herstellung eines Proteinextraktes der humanen Dermis, sodass dieses Verfahren Speziallaboren vorbehalten ist. Zusätzlich lassen sich im Immunoblot oder ELISA bei ca. 90% der Anti-p200-Pemphigoid-Patienten Autoantikörper gegen das Protein Laminin  $\gamma$ 1 nachweisen [4, 7]. Die Anti-Laminin  $\gamma$ 1-Reaktivität stellt somit ein diagnostisch ebenfalls nutzbares Charakteristikum des Anti-p200-Pemphigoids dar, obwohl die gegen dieses Protein gerichteten Autoantikörper nach heutigem Wissensstand keine pathologische Relevanz aufweisen.

Im Folgenden stellen wir exemplarisch den bisher 2-jährigen Verlauf eines Patienten mit Anti-p200-Pemphigoid dar. Mit dieser Kasuistik möchten wir behandelnde Dermatologen für das noch wenig bekannte und wahrscheinlich unterdiagnostizierte Krankheitsbild sensibilisieren.

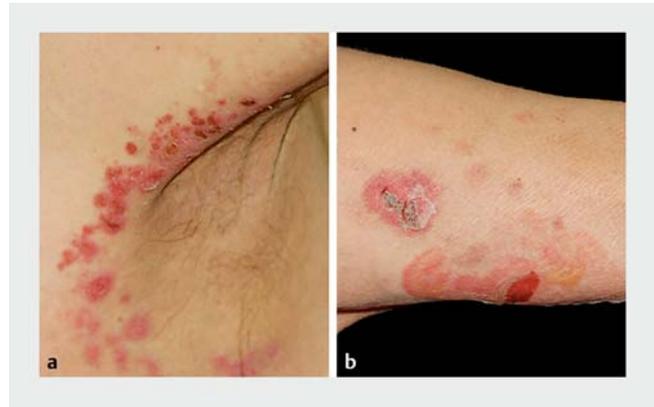
## Kasuistik

Ein männlicher Patient, 61 Jahre, konsultierte unsere Klinik mit seit einigen Wochen bestehenden, stark juckenden (VAS 6/10), ekzematösen Hautveränderungen. Diese hatten sich zunächst nur an Händen und Rücken manifestiert, sich dann aber über das gesamte Integument ausgebreitet. Der Patient war ambulant durch den niedergelassenen Dermatologen mit Prednisolon- und Mometason-haltigen Cremes behandelt worden, jedoch mit nur geringer Besserung. Als Begleiterkrankungen bestanden eine arterielle Hypertonie, ein langjähriger Nikotin- und Alkoholabusus sowie eine Steatohepatitis.

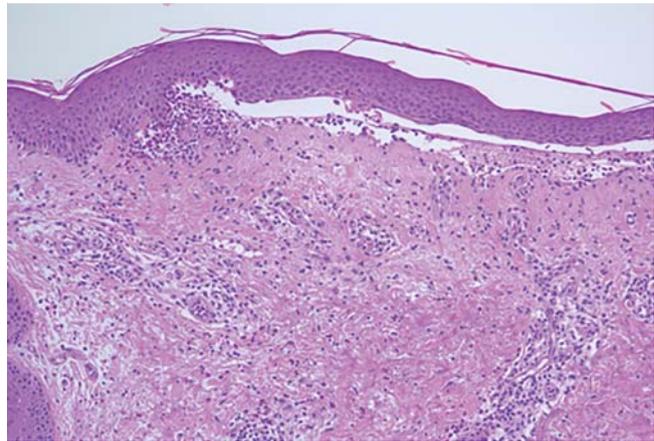
Bei Erstaufnahme in unsere Klinik zeigten sich an Stamm, Axillen, Handgelenken und den unteren Extremitäten pralle, z.T. hämorrhagische Blasen. Des Weiteren fanden sich Erosionen auf erythematöser, feinschuppender Haut (► **Abb. 1**).

Bei klinischem Verdacht auf eine Pemphigoid-Erkrankung erfolgte eine immun- sowie eine histopathologische Untersuchung. In der Histopathologie läsionaler Haut fand sich eine ausgedehnte subepidermale Spaltbildung mit einem perivaskulärem und interstitiellem, eosinophilenreichen Infiltrat in der Dermis (► **Abb. 2**). Die DIF-mikroskopische Untersuchung periläsionaler Haut wies eine lineare Ablagerung von IgG an der dermo-epidermalen Junktionszone nach (► **Abb. 3**). In der IIF des Patientenserums auf Affenösoophagus zeigten sich lineare IgG-Ablagerungen an der Basalmembran; auf NaCl-separierter humaner Spalthaut lineare IgG-Ablagerungen auf der dermalen Seite (► **Abb. 4**).

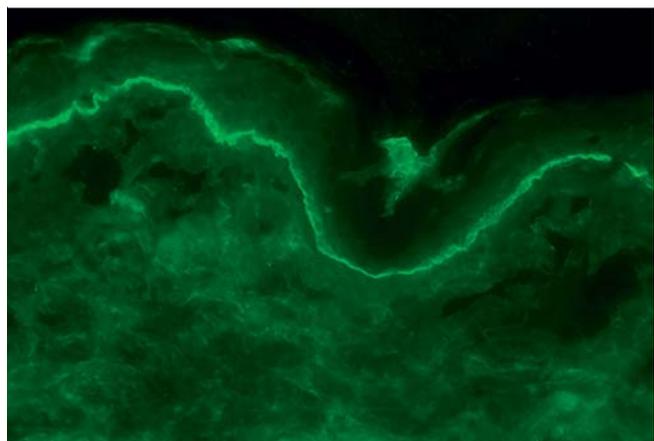
Aufgrund dieser Laborergebnisse in Zusammenschau mit dem klinischen Bild diagnostizierten wir eine Pemphigoid-Erkrankung. Diese wurde im Anschluss durch Charakterisierung des Autoantigens weiter differenziert. Hierbei waren die per ELISA bestimmten Autoantikörper-Spiegel für IgG-Antikörper gegen BP180, BP230 und Kollagen Typ VII negativ. Im Immunoblot fanden sich ebenfalls keine Autoantikörper gegen die lösliche 120 kDa-schwere Ektodomäne von BP180 (LAD-1) oder gegen Laminin332. Diese Ergebnisse sprachen gegen die Diagnose eines bullösen Pemphigoids, eines Anti-Laminin332-Pemphi-



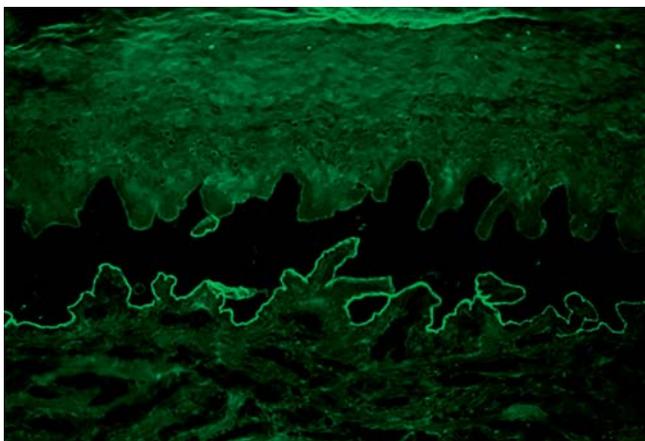
► **Abb. 1** a Erythematöse Papeln und Plaques sowie krustig belegte Erosionen in der linken Axilla bei Erstvorstellung des Patienten. b Erythema, teils krustig belegte Erosionen und eine pralle Blase am linken, lateralen Oberarm bei Exazerbation des Anti-p200-Pemphigoids.



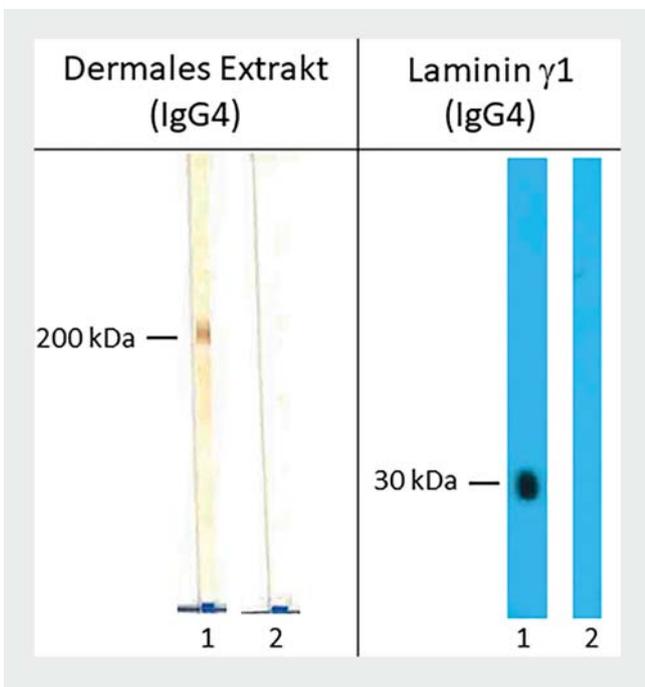
► **Abb. 2** Ausgedehnte subepidermale Spaltbildung mit einem perivaskulären und interstitiellen, eosinophilenreichen Infiltrat der Dermis in der H&E-Färbung einer Probebiopsie läsionaler Haut vom linken Oberarm.



► **Abb. 3** Lineare Ablagerung von IgG an der dermo-epidermalen Junktionszone in der direkten Immunfluoreszenz-Mikroskopie einer Biopsie periläsionaler Haut.



► **Abb. 4** Lineare IgG-Ablagerungen auf der dermalen Seite NaCl-separierter humaner Spalthaut in der indirekten immunfluoreszenzmikroskopischen Untersuchung des Patientenserums.



► **Abb. 5.** Im Immunoblot mit Extrakt humaner Dermis reagieren IgG4-Autoantikörper im Serum unseres Patienten mit dem p200 Protein (1) sowie Laminin  $\gamma$ 1 (1), als Negativkontrolle dient normales humanes Serum (2).

goids oder des entzündlichen Typs der Epidermolysis bullosa acquisita. Wir vermuteten daher nun das Vorliegen eines Anti-p200-Pemphigoids. Tatsächlich ließen sich im Immunoblot IgG<sub>4</sub>-Autoantikörper gegen p200 sowie gegen Laminin  $\gamma$ 1 nachweisen (► **Abb. 5**). Somit bestätigte sich unsere Verdachtsdiagnose eines Anti-p200-Pemphigoids.

Wir initiierten daraufhin eine Therapie mit Clobetasolpropionat-haltiger Salbe 20 g am gesamten Integument 2-mal täglich sowie mit Doxycyclin 100 mg 2-mal täglich. Hierunter kam es zunächst zu einer Besserung des Hautbefundes und des Pru-

ritus, sodass der Patient mit der genannten Medikation in die Häuslichkeit entlassen werden konnte. In den nächsten 8 Monaten erfolgte trotz schwieriger Compliance eine ambulante Behandlung durch das Team unserer Autoimmunambulanz in Zusammenarbeit mit dem niedergelassenen Dermatologen des Patienten. Die Erkrankung wurde in diesem Zeitraum durch topische Gaben von Mometason- oder Clobetasolpropionat-haltiger Salbe, je nach aktueller Krankheitsaktivität, sowie mit Doxycyclin 100 mg 2-mal täglich unter Kontrolle gehalten, ohne dass der Patient jedoch zu irgendeinem Zeitpunkt vollkommen erscheinungsfrei wurde. Des Weiteren wurde in dieser Zeit ebenfalls kurzzeitig ein Therapieversuch mit 100 mg Dapsone 1-mal täglich durchgeführt. Dieser musste aber aufgrund subjektiver Nebenwirkungen in Form von Luftnot, Übelkeit und Abgeschlagenheit abgebrochen werden. Nach 8 Monaten ambulanter Behandlung kam es zu einer Exazerbation der Erkrankung und vermehrter Blasenbildung. Der Patient stellte sich mit Pruritus (VAS 5/10) und multiplen Vesikeln, schlaffen Blasen und Erosionen vor, die disseminiert unter Betonung der Extremitäten über das gesamte Integument verteilt waren (► **Abb. 1**). Wir entschieden uns daher zu einer Eskalation der Therapie und zur Einleitung einer Dexamethason-Puls-gabe, d. h. pro Zyklus 100 mg Dexamethason i. v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Die topische Therapie mit Clobetasolpropionat-haltiger Salbe 20 g 2-mal täglich am gesamten Integument und die Therapie mit Doxycyclin 100 mg 2-mal täglich wurden fortgeführt. Aufgrund des bestehenden Alkoholabusus sahen wir von einer klassischen immunsuppressiven Therapie mit den potenziell hepatotoxischen Wirkstoffen Azathioprin, Methotrexat oder Mycophenolatmofetil ab. Unter diesem intensiven Therapieregime kam es rasch zu einer ersten Besserung des Hautbefundes. So zeigten sich bei der Vorstellung zum 2. Dexamethason-Puls nach 4 Wochen lediglich noch Vesikel und Erosionen an den Extremitäten. Die topische Therapie mit Clobetasolpropionat-haltiger Salbe wurde nach 3 Monaten auf läsionale, topische Gaben von Mometason-haltiger Salbe umgestellt. Der Patient war nach einem Jahr dieser Therapie klinisch hautgesund. Die Dexamethason-Pulstherapie wurde mit insgesamt 12 Pulsen über 18 Monate durchgeführt. Die Intervalle wurden hierbei langsam bis auf 8 Wochen verlängert. Der Patient ist derzeit symptomfrei und erhält lediglich noch 100 mg Doxycyclin 2-mal täglich.

## Diskussion

Der vorliegende Fall beschreibt den Verlauf eines Anti-p200-Pemphigoids. Bisher sind in der Literatur weltweit ca. 100 solcher Fälle beschrieben worden. Wir vermuten, dass die Prävalenz dieser Erkrankung deutlich höher ist, als es diese geringe Zahl an berichteten Fällen widerspiegelt. Die leitliniengerechte Diagnose des deutlich häufigeren bullösen Pemphigoids erfordert lediglich ein passendes klinisches Bild sowie den Nachweis von linearen IgG-Ablagerungen in der DIF periläsionaler Haut [8]. Da das klinische Bild sowie die lineare IgG-Ablagerung jedoch nicht spezifisch für das bullöse Pemphigoid sind, sondern in praktisch identischer Form auch bei anderen Pemphigoid-Erkrankungen vorkommen, kann dieses diagnostische Vorgehen

zu einer Fehldiagnose führen, was in der aktuellen Überarbeitung der Leitlinie Berücksichtigung findet. Auch in dem hier vorgestellten Fall wurde das Vorliegen eines bullösen Pemphigoids erst hinterfragt, als zusätzlich eine IIF-Mikroskopie auf NaCl-gespaltener Haut durchgeführt wurde, die eine Bindung von IgG auf der dermalen Seite zeigte, was mit einem bullösen Pemphigoid nicht vereinbar ist. Auch der negative Befund der Anti-BP180 IgG-Autoantikörper im ELISA sprach gegen ein bullöses Pemphigoid, obwohl beim bullösen Pemphigoid in selteneren Fällen der Nachweis zirkulierender Autoantikörper auch dauerhaft negativ sein kann. Am Ende bedurfte es des gesamten verfügbaren Spektrums moderner Immunpathologie, um bei unserem Patienten schließlich ein Anti-p200-Pemphigoid diagnostizieren zu können. Wir vermuten, dass aufgrund der in vielen Zentren oftmals nicht vollständig erfolgenden immunpathologischen Abklärung das Anti-p200-Pemphigoid deutlich häufiger vorkommt als heute angenommen. So zeigte eine rezente Arbeit, dass es sich bei 70% der Fälle mit linearer Ablagerung von IgG auf der dermalen Seite NaCl-gespaltener Haut in der IIF-Mikroskopie um ein Anti-p200-Pemphigoid und nur in jeweils 10% um eine Epidermolysis bullosa acquisita oder ein Anti-Laminin332-Pemphigoid handelte [9].

Die präzise Diagnostik der Pemphigoid-Erkrankungen ist für das Verständnis dieser Erkrankung und die Entwicklung optimierter Therapieregime von Bedeutung. Wir empfehlen daher, dass bei Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid stets versucht werden sollte, Anti-BP180 IgG nachzuweisen. Wenn dieser Nachweis nicht gelingt, sollte in Kollaboration mit spezialisierten Zentren die gesamte Bandbreite der modernen Immunpathologie genutzt werden, um andere Pemphigoid-Erkrankungen zu diagnostizieren oder auszuschließen.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381: 320–332
- [2] Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A et al. A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basement membrane zone. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1333–1338
- [3] Zillikens D, Ishiko A, Jonkman MF et al. Autoantibodies in anti-p200 pemphigoid stain skin lacking laminin 5 and type VII collagen. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1043–1049
- [4] Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D et al. Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 185–191
- [5] Shimanovich I, Hirako Y, Sitaru C et al. The autoantigen of anti-p200 pemphigoid is an acidic noncollagenous N-linked glycoprotein of the cutaneous basement membrane. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1402–1408
- [6] Holtsche MM, Goletz S, Zillikens D. Anti-p200 pemphigoid. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2019; 70: 271–276
- [7] Dainichi T, Kurono S, Ohyama B et al. Anti-laminin gamma-1 pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 2800–2805
- [8] Eming R, Sticherling M, Hofmann SC et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 833–844
- [9] Lau I, Goletz S, Holtsche MM et al. Anti-p200 pemphigoid is the most common pemphigoid disease with serum antibodies against the dermal side by indirect immunofluorescence microscopy on human salt-split skin. *J Am Acad Dermatol* 2019. doi:10.1016/j.jaad.2019.03.077 [Epub ahead of print]