

Pemphigus vegetans

Amrei von Braun^a, Bettina Töndury^a, Andreas Müller^b, Thierry Brunschwig^a

Spital Bülach

^a Abteilung für Medizin, ^b Konsiliarier für Dermatologie

Fallbeschreibung

Eine 33-jährige Patientin kam wegen starken Schluckschmerzen auf unsere Notfallstation. Vor vier Wochen war ein Zahnfleischbluten aufgetreten, gefolgt von Erosionen der Kopfhaut sowie nach zwei Wochen enoral buccal schmerzhaft Bläschen und nässende Hautveränderungen submammär. Innerhalb der nächsten Tage kam es zu einer Progredienz der Symptomatik mit schmerzbedingter Einschränkung der Nahrungsaufnahme sowie der Sprechfähigkeit. Eine lokale analgetische und antimykotische Therapie brachte keine Besserung. In der persönlichen Anamnese war einzig eine substituierte Hypothyreose bekannt nach mittels Radiojodtherapie behandeltem M. Basedow.

In der klinischen Untersuchung war die Patientin in einem schmerzbedingt reduzierten Allgemeinzustand, jedoch afebril. An der oralen Mukosa und Zunge zeigten sich multiple, teils blutig belegte Ulzerationen (Abb. 1A ). An den Lippen fanden sich buccalseits multiple hämorrhagische Krusten. Zudem zeigten sich am Capillitium multiple erhabene Erosionen und submammär bds. erythematöse Papeln und Vesikel. Auffallend waren submammär einzelne 0,5–1 cm grosse Plaques mit zentraler, leicht erhobener Erosion (Abb. 1B ). Im Labor bei Eintritt war das CRP mit 24 mg/l (Norm <5) leicht erhöht bei normwertiger Leukozytenzahl und einer Blutsenkung von 23 mm/h (Norm <10). Das Differentialblutbild ergab eine Eosinophilie von 10,4% (Norm 0–5%), einer absoluten Zahl von 1100/µl entsprechend.

Bei Verdacht auf einen Pemphigus vulgaris entnahmen wir submammär am Blasenrand einige Hautbiopsien. Die Histologie zeigte eine Akanthose, Papillomatose und leichte Hyperkeratose der Epidermis, eine perivaskuläre Entzündung, eine suprabasale Akantholyse sowie eine Infiltration mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten (Abb. 2A ). Die direkte Immunfluoreszenz zeigte läsional und periläsional interzelluläre IgG-Ablagerungen im Bereich der gesamten Epidermis (Abb. 2B ). Läsional fanden sich zudem Ablagerungen von C3 endothelial im Bereich von Kapillaren und Arterien. Mittels der indirekten Immunfluoreszenz konnten zirkulierende Autoantikörper im Serum gegen Desmoglein 3 nachgewiesen werden (Titer: 97,88 U/ml, Referenzbereich <7 U/ml). Die Untersuchungen waren insgesamt vereinbar mit einem Pemphigus vegetans, einem seltenen Subtyp des Pemphigus vulgaris.

Für das Vorliegen eines paraneoplastischen Pemphigus hatten wir nach gynäkologischer Untersuchung, Abdomen-Ultraschall und konventionellem Röntgenbild des Thorax keine Hinweise. Wir begannen unmittelbar nach

Aufnahme der Patientin eine systemische Therapie mit Prednison 90 mg (1 mg/kg KG/Tag) und eine lokale Therapie mit kortison- und fusidinhaltiger Crème. Darunter waren die Beschwerden der Patientin regredient. Im weiteren Verlauf wurde neben den hochdosierten Steroiden eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin (2 mg/kg KG) in die Wege geleitet und nachfolgend die Steroidtherapie langsam vermindert.

Diskussion

Bei den Pemphiguserkrankungen handelt es sich um bullöse Autoimmundermatosen. Die Hauptvertreter der



Abbildung 1A

Enorale Schleimhaut mit multiplen, teils blutig belegten Erosionen.



Abbildung 1B

Befunde submammär links: 0,5–1 cm messende Plaques mit zentral leicht erhobener Erosion (Pfeile).

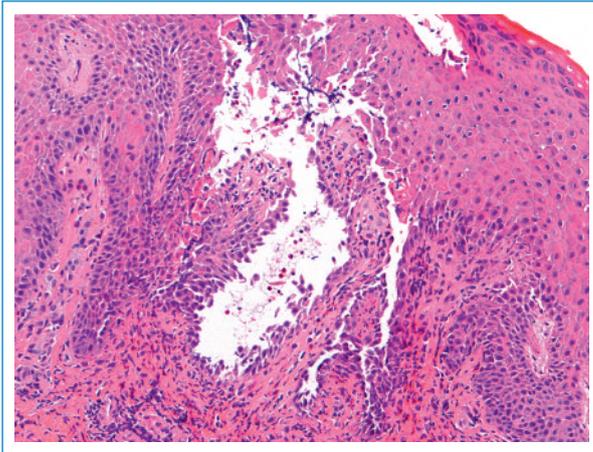


Abbildung 2A

Pemphigus Histologie, Übersicht (HE, 100x): Epidermis mit ausgeprägter Acanthose, Hyperkeratose und herdförmiger suprabasaler Acantholyse, sowie einer Infiltration mit neutrophilen und eosinophilen Granulozyten.

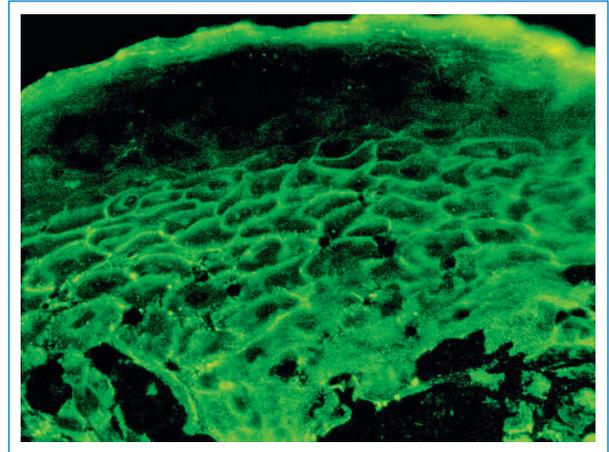


Abbildung 2B

Pemphigus DIF (Direkte Immunfluoreszenz, polyklonaler Kaninchen-Antikörper gegen humanes IgG, 400x): Interzelluläre IgG-Ablagerungen in der Epidermis.

Pemphigusgruppe sind der Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus und der paraneoplastisch auftretende Pemphigus. Beim Pemphigus vegetans handelt es sich um einen seltenen Subtyp des Pemphigus vulgaris, bei dem es innerhalb der Erosionen zu Wucherungen kommen kann («vegetierend»).

Der Pemphigus vulgaris ist mit einer Inzidenz von 0,1 bis 0,5/100 000/Jahr und ohne Geschlechtsprädisposition die häufigste Form in den westlichen Ländern. Er tritt bevorzugt in der vierten bis sechsten Lebensdekade auf. Der Pemphigus vegetans macht weniger als 1% der Pemphiguserkrankungen aus. Je nach Prädispositionsstellen und klinischem Verlauf unterscheidet man beim Pemphigus vegetans einen Typ Neumann (intertriginöse Lokalisation mit ausgedehntem, therapierefraktärem Verlauf) und einen Typ Hallopeau (lokalisierter Schleimhautbefall). Im Gegensatz zum Pemphigus vulgaris tritt der Pemphigus vegetans bereits bei jüngeren Menschen auf.

Patienten, bei denen die Blasenbildung vorwiegend die Schleimhäute betrifft, weisen Antikörper gegen Desmoglein 3 auf, wohingegen Patienten mit ausgedehntem Befall der Haut meist Antikörper gegen Desmoglein 3 und 1 haben. Desmoglein sind Adhäsionsproteine der epidermalen Zellen [1]. Daraus resultiert eine Störung der interzellulären Verbindungen in der Epidermis, und es kommt zur Blasenbildung. Der Auslöser der Autoantikörperbildung ist unbekannt. Ein gehäuftes Vorkommen findet man bei Ashkenazi-Juden, bei denen der HLA-DR4-Phänotyp eine Rolle spielt. Ferner scheint die Prävalenz einer Infektion mit humanem Herpesvirus Typ 8 bei an Pemphigus erkrankten Menschen erhöht. Der Pemphigus vulgaris beginnt meist in der Mundhöhle, insbesondere an den Wangenschleimhäuten und am Gaumen [2]. Die Bläschen rupturieren leicht und hinterlassen schmerzhaft Erosionen, wie bei unserer Patientin. Typische weitere Prädispositionsstellen sind der behaarte Kopf, das Gesicht, die Mammae und die mechanisch belasteten Stellen (inguinal, Gesäss, Ellenbogen, Rücken und Schulter). Durch geringfügige mechanische Belastung entstehen an den betroffenen Stellen

nässende, hellrote Erosionen, die brennende Schmerzen verursachen. Die Abheilung erfolgt unter Therapie narbenlos und ist häufig von einer Hyperpigmentierung begleitet.

Die klinische Prüfung des direkten Nikolski-Zeichens (tangentialer Zug auf der Haut löst eine Blasenbildung aus) ist unspezifisch. Die Sicherung der Diagnose erfordert den Nachweis von Autoantikörpern in der Haut. Es sollen zur histologischen Untersuchung zwei Stanzbiopsien von je 4 mm Dicke entnommen werden. Die erste Biopsie aus dem befallenen Areal zeigt die charakteristische intraepidermale Acantholyse bei intakter Basalmembran. Vor Beginn der Therapie ist manchmal eine unspezifische eosinophile Spongiose zu sehen, später ein Entzündungsinfiltrat und gelegentlich nekrotische Keratinozyten.

Die zweite Hautbiopsie, einige Zentimeter ausserhalb des betroffenen Gebiets entnommen, eignet sich für die direkte Immunfluoreszenz. Die Autoantikörper IgG und C3-Komplement können dabei interzellulär dargestellt werden. Meist finden sich die IgG-Ablagerungen auf der gesamten Tiefe der Epidermis.

Die Bestimmung zirkulierender Autoantikörper im Serum mittels indirekter Immunfluoreszenz dient als Anhaltspunkt für die klinische Aktivität der Erkrankung und kann zur Therapie- und Verlaufskontrolle herangezogen werden. Die Therapie des Pemphigus vulgaris besteht, neben der symptomatischen topischen Behandlung, in der systemischen Gabe hochdosierter Steroide (1 mg Prednison/kg KG/Tag). In der Regel wird mit einer zusätzlichen immunsuppressiven Medikation (am häufigsten Azathioprin) begonnen. Sobald möglich, wird unter dieser Kombinationstherapie die Steroiddosis vermindert bis auf eine Erhaltungsdosis von 5 bis 10 mg/Tag. Die Steroidreduktion kann aufgrund des Wiederauftretens von Beschwerden nicht immer erreicht werden. Bei therapierefraktär verlaufendem Pemphigus vulgaris kann zudem Rituximab, ein selektiver Anti-CD20-Antikörper, als Monotherapie oder in Kombination mit intravenösen Immunglobulinen gegeben werden [3].

Pemphiguserkrankungen verlaufen chronisch und sind potentiell letal [4]. Die meisten Patienten mit Pemphigus vulgaris müssen lebenslänglich medikamentös behandelt werden. Je nach Literaturangaben erreichen 10 bis 30% der Patienten eine komplette Remission.

Vor der Verfügbarkeit systemischer Glukokortikoide betrug die mittlere Überlebenszeit eines Patienten mit Pemphigus vulgaris 15 Monate. Die Todesursachen waren häufig Sepsis oder Elektrolytentgleisungen. Heute beträgt die Mortalität der sich in Behandlung befindlichen Patienten um 5% und ist meist auf Komplikationen der immunsuppressiven Therapie zurückzuführen.

Schluss

Die Prognose eines Patienten mit Pemphigus vulgaris kann durch eine frühe Diagnosestellung und angemessene Therapie günstig beeinflusst werden [5]. Die genaue

Anamneseerhebung und detaillierte klinische Untersuchung ermöglichen über die Erkennung der Erkrankung im Frühstadium und die frühe Einleitung einer angemessenen Therapie die Chance auf verlangsamt Verlauf oder sogar volle Remission.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. med. André Barghorn (Kempf und Pfaltz, Histologische Diagnostik, Zürich) für die Überlassung der histologischen Bilder.

Korrespondenz:

Dr. med. Thierry Brunshwig
Oberarzt Medizin
Spital Bülach
CH-8180 Bülach
thierry@brunshwig.net

Literatur

- 1 Femino F. Pemphigus vulgaris: recent advances in our understanding of its pathogenesis. *Minerva Stomatol.* 2007;56(4):215–23.
- 2 Shamim T, Varghese VI, Shameena PM, Sudha S. Pemphigus vulgaris in oral cavity: clinical analysis of 71 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(10):E622–6.
- 3 Sorce M, Aricò M, Bongiorno MR. Rituximab in refractory pemphigus vulgaris. *Dermatol Ther.* 2008;21 Suppl 1:S6–9.
- 4 Edgin WA, Pratt TC, Grimwood RE. Pemphigus vulgaris and paraneoplastic pemphigus. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008;20(4):577–84.
- 5 Arisawa EA, Almeida JD, Carvalho YR, Cabral LA. Clinicopathological analysis of oral mucous autoimmune disease: A 27-year study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(2):E94–7.