



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Negatives bullöses Pemphigoid

Rinderknecht, J ; Ali, H ; Guenova, Emmanuella ; Cozzio, A

Other titles: Klinischer Fall BP180/230: negatives bullöses Pemphigoid

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-132482>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Rinderknecht, J; Ali, H; Guenova, Emmanuella; Cozzio, A (2016). Negatives bullöses Pemphigoid. *Dermatologica Helvetica*, 28(10):22-23.

Klinischer Fall

BP180/230 – negatives bullöses Pemphigoid

J. Rinderknecht, H.O. Ali, E. Guenova, A. Cozzio

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Kantonsspital, St. Gallen

Derm. Hel. 2016;28(10):22-23

Der 80-jährige Patient wurde uns notfallmässig mit neu aufgetretener Blasenbildung zugewiesen. Die persönliche Anamnese war positiv für eine hypertensive koronare Herzkrankheit, eine chronische Niereninsuffizienz, eine diätetisch kontrollierte Gichtarthropathie bei Allopurinol-Unverträglichkeit vom Spättyp und einen Diabetes mellitus Typ II. Zudem wurde im Jahr 2004 ein Adenokarzinom am recto-sigmoidalen Übergang detektiert und chirurgisch bis dato rezidivfrei behandelt.

Nun berichtete der Patient über einen neu aufgetretenen starken generalisierten Juckreiz und schmerzhafte Blasenbildung. Klinisch zeigten sich pralle, seröse oder blutig tingierte Blasen ohne Umgebungserthem vor allem im Bereich der rechten oberen Extremität, der Flanke, der linken Kniekehle und am linken Oberschenkel um eine Hüft-Totalprothesen-Operationsnarbe (hier mit Köbnerisierungstendenz). (Abb.1).

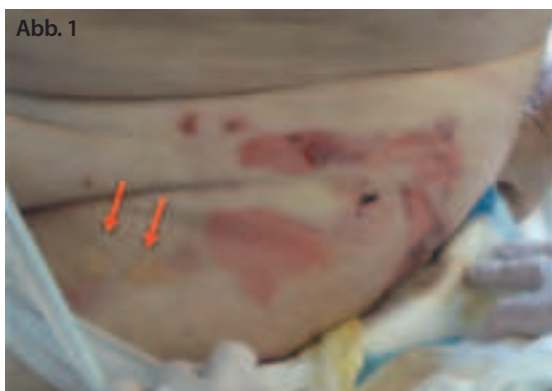


Abb. 1. Teils pralle, teils blutig tingierte Blasen, teils rupturierte Blasen mit Prädilektion im ehemaligen Operationsgebiet bei St. n. Hüftprothesenoperation vor 3 Monaten.

Alle einsehbaren Schleimhäute waren unauffällig, und der Patient berichtete über keinerlei Symptome in diesen Bereichen.

Die Differentialdiagnose umfasste neben einer bullösen Arzneimittelreaktion insbesondere eine Erkrankung aus der Gruppe der autoimmunbullösen Dermatosen, wie z.B. das bullöse Pemphigoid, die lineäre IgA Dermatitis, Epidermolysis bullosa acquisita, oder entfernt Pemphigus vulgaris. Wir führten initial eine Biopsie inklusive direkter Immunfluoreszenz sowie eine serologische Untersuchung für den Nachweis von Anti-BP180/230 sowie Anti-Dsg1/3 Antikörper im Serum durch.

Diagnostik

In der entsprechend durchgeführten Biopsie zeigte sich dermal ein sehr spärliches perivaskuläres lymphozytäres Infiltrat mit einzelnen Eosinophilen sowie mit Ablösung der Epidermis, kompatibel mit der Variante eines zellarmen bullösen Pemphigoids (Abb. 2). Die direkte Immunfluoreszenz fiel positiv aus mit Nachweis von IgG und C3 Ablagerungen mit lineärem Muster entlang der Basalmembranzone, vereinbar mit einem bullösem Pemphigoid. Interessanterweise fielen die serologischen Untersuchungen (ELISA) für den Nachweis von BP180/230 Antikörper negativ aus.

Diese Konstellation war nicht vereinbar mit einer lineären IgA Dermatitis (fehlender IgA Nachweis im DIF, aber lineäre IgG/C3 Ablagerungen) oder einem klassischen bullösen Pemphigoid (fehlender BP180/230 Antikörper Nachweis). Die Differentialdiagnose umfasste deshalb seltene bullöse Pemphigoidformen sowie eine Epidermolysis bullosa acquisita. Deshalb ergänzten wir die Diagnostik mit folgenden Untersuchungen:

- Salt Split Skin Untersuchung und Kollagen IV immunhistochemische Untersuchung zum Nachweis/Ausschluss einer Epidermolysis bullosa acquisita
- Indirekte Immunfluoreszenz an Affenösoophagus
- Immunoblot mittels Keratinozyten-Mediumkonzentrat

In der indirekten Immunfluoreszenz auf Affenösoophagus konnten zirkulierende IgG Autoantikörper mit linearer Bindung an der Basalmembran nachgewiesen werden. Die indirekte Immunfluoreszenz



Abb. 2: Histologie (HE). Subepidermale Spaltbildung mit Ablösung der gesamten Epidermis und einem schütterem Infiltrat und Nachweis von eosinophilen Granulozyten.

Abb. 3

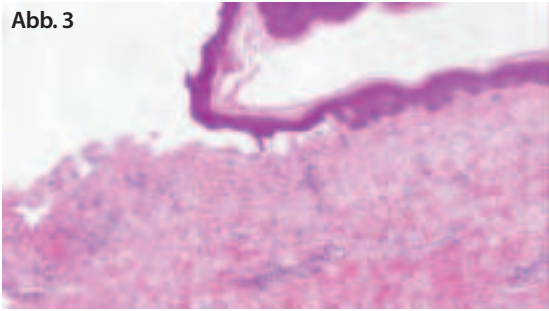


Abb. 3

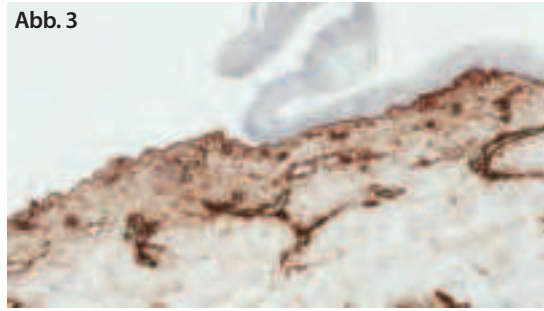


Abb. 3: Immunhistochemischer Nachweis von Kollagen IV am Blasenboden. Dies schliesst eine Epidermolysis bullosa acquisita aus und spricht für eine Erkrankung aus der Pemphigoid-Gruppe.

zenz auf humaner Salt-split-skin fiel positiv aus mit Anreicherung von IgG-Autoantikörpern am Blasendach. Zusammen mit dem immunhistochemischen Nachweis von Kollagen IV am Blasenboden (Abb. 3) sprach dies gegen die EBA und für eine Erkrankung aus der Pemphigoid-Gruppe. In der Untersuchung mittels Immunoblot auf Keratinozyten-Konzentrat konnten wir schliesslich spezifische IgG gegen das 120kDa LAD1-Protein identifizieren. Dieser Bestandteil des BP180 Proteins ist das klassische Target der IgA Antikörper bei der lineären IgA Dermatose, die hier aber ausgeschlossen werden konnte aufgrund des Fehlens der IgA Autoantikörper in allen Untersuchungen. Allerdings sind auch Einzelberichte von BP bekannt, bei welchen sich Immunglobuline G (IgG) gegen dieses Epitop des BP180 Proteins richten.

Bei der überwiegenden Mehrheit der bullösen Pemphigoidpatienten richten sich die Autoantikörper (idR IgG) gegen die NC16A Region, welche unmittelbar extrazellulär an der Transmembranzone des BP180 Proteines liegt. Deshalb enthalten die gängigen ELISA Tests diesen Peptidabschnitt als Testantigen. Patienten mit BP, bei welchen sich die Autoantikörper gegen anderweitige Domänen des BP180 richten, werden in diesem ELISA nicht erfasst. Entsprechend wurden die IgG Autoantikörper bei unserem Patienten, die gegen die LAD1 Domäne des BP180 gerichtet waren, nicht detektiert im BP180/230 ELISA. Erst die Zusatzuntersuchung mittels Immunoblot auf Keratinozytenmedium detektierte die blasenauslösenden IgG Autoantikörper gegen das 120kDa Antigen, und erlaubte die Diagnose eines seltenen bullösen Pemphigoides mit IgG gegen das 120kDa LAD1 Peptid.

Innert 2 Wochen sprach der Patient sehr gut die initiierte systemische Steroidtherapie an mit Sistieren der Blasenbildung, sodass wir in der Folge die systemische Steroidgabe rasch reduzierten und auf eine topische Steroidbehandlung mit Clobetasol umstellten. Bei einem Frührezidiv wurde er in der Folge im Altersheim extern erneut prolongiert mit hochdosierten systemischen Steroiden behandelt und verstarb vor dem vollständigen Ausschleichen der Kortikosteroide.

Konklusion

Dieser Fallbericht ist im Kontext mit der von S. Schwegler und P. Häusermann im April 2016 hier berichteten Fallbeschreibung zu sehen, als bei ähnlicher Klinik eine lineäre IgA Dermatose bei einer Patientin beschrieben wurde. Hier führte dasselbe Antigen zur Bildung von IgG Antikörper,

welche in der BP180/230 ELISA Untersuchung nicht detektiert werden können. In einer retrospektiven Arbeit beschreiben Fairley et al. (JAAD 2013;68:395-403), dass 7.8% der Seren von Patienten mit bullösem Pemphigoid negativ ausfielen im BP180 ELISA (mit NC16A Antigen), in diesen Seren jedoch Antikörper gegen andere Bestandteile des BP180 Proteines detektierbar waren bei entsprechend ausgeweiteter Suche. Entsprechend bestehen die take home messages unseres Patientenberichtes sowie der zitierten Arbeit von Fairley aus:

Bei klinischen Verdacht auf BP, negativem BP180/230 ELISA und entsprechendem Nachweis von DIF Positivität für IgG/C3 müssen neben der EBA (mittels salt split skin Test) auch seltenere Antikörperkonstellationen des BP gesucht werden: Anti-Laminin 5, -Laminin 6, -Integrinbestandteile, -p200 Pemphigoid, und – wie hier beschrieben – auch Anti-LAD1 IgG Pemphigoid. Spezifische ELISA sind für diese Antigene nicht routinemässig vorhanden, Immunoblotuntersuchungen auf Keratinozytenüberstand können hier aber den Nachweis erbringen.

Darüber hinaus soll unsere Fallbeschreibung daran erinnern, dass die systemische Hochdosis-Steroidgabe für die Therapie des BP mit einer höheren Mortalität assoziiert wurde als die optimierte topische Ganzkörpertherapie mittels Clobetasol-Propionat (Joly et al., N Engl J Med 2002;346:321-7, Kiritschig et al., Cochrane Database Syst Rev 2010;6:10.