

Enno Schmidt · Eva-Bettina Bröcker · Detlef Zillikens · Universitätsklinik
(Direktorin: Prof. Dr. E.-B. Bröcker), Würzburg

Pemphigus

Verlust des desmosomalen Zell-Zell-Kontaktes

Zusammenfassung

Die Pemphiguserkrankungen umfassen eine Gruppe von Autoimmunerkrankungen, die mit intraepidermaler Blasenbildung einhergehen. Die Autoantikörper dieser Erkrankungen sind gegen desmosomale Strukturproteine gerichtet. Diese sind mit dem Zytoskelett verankert und vermitteln die Adhäsion zwischen benachbarten Keratinozyten. Gemeinsames immunfluoreszenzoptisches Kennzeichen der Pemphiguserkrankungen sind interzelluläre Ablagerungen von IgG- oder IgA-Autoantikörpern in der Epidermis. Zur Gruppe dieser Erkrankungen gehören neben dem Pemphigus vulgaris und foliaceus der Pemphigus vegetans, herpetiformis und erythematosus sowie der paraneoplastische Pemphigus, der IgA-Pemphigus und der durch Medikamente induzierte Pemphigus. Molekularbiologische Untersuchungen haben in den letzten Jahren zur Charakterisierung der relevanten Autoantigene geführt. Beim Pemphigus vulgaris sind die Autoantikörper gegen Desmoglein 1 und Desmoglein 3, beim Pemphigus foliaceus gegen Desmoglein 1 gerichtet. Als Zielantigene des IgA-Pemphigus wurden Desmocollin 1 und Desmoglein 3 identifiziert. Beim paraneoplastischen Pemphigus erkennen die Autoantikörper Desmoplakin 1 und 2, BP230, Envoplakin, Periplakin, Plektin, Desmoglein 3 und ein 170 kD Antigen. Diese Arbeit gibt einen Überblick über neue Aspekte zur Pathogenese und Diagnostik der Pemphiguserkrankungen.

Schlüsselwörter

Autoimmunität · Desmogleine · Desmosom · Pemphigus

Der Pemphigus ist eine lebensbedrohliche blasenbildende Autoimmunerkrankung der Haut und Schleimhäute. Der Begriff Pemphigus geht auf das griechische Wort $\pi\epsilon\mu\phi\iota\zeta$ (Pemphix) für Blase zurück und fand 1791 seine erste Anwendung für blasenbildende Hautkrankheiten [35]. Anhand klinischer und histologischer Beobachtungen unterschied Lever 1953 erstmals die Pemphigus- von den Pemphigoiderkrankungen [48]. Der Nachweis von intraepidermalen Autoantikörpern im Serum der Pemphiguspatienten gelang 11 Jahre später durch Beutner u. Jordan [15]. Auf Grund klinischer und histologischer Befunde wurde zwischen Pemphigus vulgaris (PV) und Pemphigus foliaceus (PF) unterschieden. Heute lassen sich mit Hilfe immunpathologischer und molekularbiologischer Methoden die Autoantikörper der Patienten näher charakterisieren, wodurch weitere Pemphiguserkrankungen abgegrenzt werden. Allen gemeinsam ist das Auftreten von Autoantikörpern gegen desmosomale Strukturproteine, wodurch es zum Verlust des intraepidermalen Zell-Zell-Kontaktes mit nachfolgender Blasenbildung kommt.

Desmosomen

Elektronenoptisch werden drei Arten von Zellverbindungen unterschieden, die gemeinsam auf Epithelzellen vorkommen können: 1. Verschluss- (Zonula occludens, „tight junction“), 2. Kommunikations- (Nexus, „gap junction“) und 3. Verankerungskontakte („anchoring junction“). Während Verschlusskontakte den Extrazellulärraum zwischen zwei benachbarten Zellen versiegeln

und eine selektive Permeationsbarriere aufbauen, sind Verankerungskontakte zusätzlich über Aktin- oder Intermediärfilamente mit dem Zytoskelett der Zellen verbunden. Besonders viele Verankerungskontakte finden sich in Geweben, die starker mechanischer Belastung ausgesetzt sind, wie Herzmuskulatur und Epidermis. Diejenigen Verankerungskontakte, die mit Intermediärfilamenten des Zytoskeletts, z.B. Keratinfilamenten assoziiert sind, werden als Desmosomen (Maculae adhaerentes) bezeichnet, wenn sie zwei Epithelzellen verbinden und als Hemidesmosomen, wenn eine Epithelzelle mit der Basalmembran verankert wird [46]. Desmosomen sind aus zwei Anteilen aufgebaut, den intrazellulär gelegenen Proteinen des desmosomalen Plaques und den transmembranösen Ca^{++} abhängigen Cadherinen (Tabelle 1). Cadherine besitzen eine charakteristische Ektodomäne, die aus 5 Cadherin-spezifischen Regionen gebildet wird (EC₁ bis EC₅). Zu den in Keratinozyten exprimierten Cadherinen gehören die Desmogleine und Desmocolline. Durch homophile Bindung der Ektodomänen zweier gleicher Cadherine treten benachbarte Keratinozyten miteinander in Kontakt [46] (Abb. 1). Je drei Subtypen von Desmogleinen (Dsg 1, Dsg 2, Dsg 3) und Desmocollinen (Dsc 1, Dsc 2, Dsc 3) wurden identifiziert [19]. Mit dem intrazellulären Anteil binden die Cadherine an Plakoglobin und Desmoplakin, Proteine des desmosomalen Plaques. Die Verankerung der Plaqueproteine

Priv.-Doz. Dr. D. Zillikens
Universitätsklinik, Josef-Schneider-Straße 2,
97080 Würzburg

Pemphigus: loss of desmosomal cell-cell adhesion

Abstract

Pemphigus diseases comprise a group of autoimmune disorders which are characterized by intraepidermal blisters and autoantibodies to components of desmosomes. Desmosomes mediate adhesion between neighbouring keratinocytes. A common feature of pemphigus diseases are intercellular deposits of IgG or, less frequently, of IgA within the epidermis. The group of pemphigus diseases includes pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, pemphigus vegetans, pemphigus herpetiformis, pemphigus erythematous, paraneoplastic pemphigus, drug-induced pemphigus, and IgA pemphigus. Using molecular tools, some of the autoantigens in these diseases have been characterized. In pemphigus vulgaris, autoantibodies are directed to desmoglein 3 and in pemphigus foliaceus to desmoglein 1. Target antigens in IgA pemphigus are desmocollin 1 and desmoglein 3. In paraneoplastic pemphigus, autoantibodies react with a complex of various proteins, including desmoplakin 1 and 2, BP230, envoplakin, periplakin, plectin, desmoglein 3, and a yet uncharacterized 170 kD protein. This review summarizes new insights into the immunopathogenesis and diagnosis of pemphigus diseases.

Keywords

Autoimmunity · Desmogleins · Desmosome · Pemphigus

Übersicht

Tabelle 1

Desmosomen sind aus transmembranösen Cadherinen (Ca⁺⁺-abhängige Adhäsionsmoleküle) und den intrazellulär gelegenen Proteinen des desmosomalen Plaques aufgebaut

Cadherine	Desmosomale Plaueproteine	
Desmoglein 1^a	<i>Plakin Familie</i>	Desmoplakin 1, 2 Periplakin Envoplakin Plectin
Desmoglein 2		
Desmoglein 3		
Desmocollin 1		
Desmocollin 2	<i>Armadillo Familie</i>	Plakoglobin Plakophilin 1, 2
Desmocollin 3		
	E 48, IFA 300, Pinin, Desmomyokin, pp170, Desmocalmin, Keratocalmin	

^a Proteine in Fettdruck sind als Autoantigene beschrieben

mit den Keratinfilamenten des Zytoskeletts erfolgt wahrscheinlich über Desmoplakin unter Stabilisierung weiterer Plaueproteine und ist Gegenstand derzeitiger Forschungsanstrengungen [46]. Zwei Klassen von Plaueproteinen werden unterschieden, die Plakin- und die Armadillo-Familie (Tabelle 1). Neben Cadherinen wurden auch verschiedene Plaueproteine als Zielantigene von Autoimmundermatosen beschrieben (Tabelle 1). Plaueproteine, die kein Autoantigen darstellen, sind Plakophilin 1 und 2, E 48, IFAP 300, Pinin, Desmomyokin, Desmocalmin, Keratocalmin und pp170 [46].

Neben ihrer Aufgabe als Adhäsionsstrukturen wurden kürzlich weitere Funktionen der Desmosomen erkannt. Großes Interesse richtet sich dabei auf die Bedeutung desmosomaler Proteine als Rezeptormoleküle sowie ihre Funktion bei Zellbewegungen während der Embryogenese und Metastasierung [46].

Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 0,1 bis 0,5 jährlichen Neuerkrankungen auf 100 000 Einwohner sind Pemphiguserkrankungen etwa 5mal seltener als das bullöse Pemphigoid [13, 14, 43, 78]. In der jüdischen Bevölkerung liegt die Inzidenz des Pemphigus mit bis zu 3,2 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohnern und Jahr hingegen sehr viel höher [43]. Der Pemphigus vulgaris macht mit 80% die häufigste aller Pemphiguserkrankungen aus. Im Gegensatz zum bullösen Pemphigoid, welches das hö-

here Lebensalter bevorzugt [79], betrifft der Pemphigus vor allem Patienten des mittleren Lebensalters und ist bei beiden Geschlechtern gleich häufig. Der familiäre Pemphigus ist selten, läßt aber eine genetische Prädisposition für die Erkrankung vermuten [43]. Tatsächlich wurden die HLA-Haplotypen DR 6, DQ 5 und DQ 8 bei Pemphiguspatienten gehäuft gefunden [2, 3]. Eine Assoziation mit HLA-DR 4 liegt bei 91% der jüdischen und 60% der japanischen Patienten vor [43, 53]. Niedrigtitrige Pemphigusantikörper wurden im Serum von 48% bzw. 71% der asymptomatischen Eltern, Kindern und Geschwistern von PV Patienten nachgewiesen, was mit einem dominanten Vererbungsmodus vereinbar ist [3, 18]. Fast alle diese Angehörigen waren HLA-DR4 und DQ8 positiv; diese Phänotypen werden ebenfalls dominant vererbt. Somit scheint beim PV eine genetische Prädisposition vorzuliegen, die durch die Einwirkung weiterer Faktoren zur Auslösung gebracht wird [3]. Der Pemphigus ist nicht auf den Menschen beschränkt, sondern auch Pferde, Hunde und Katzen können erkranken [62]. Dies weist auf die starke Konservierung der desmosomalen Proteine im Laufe der Phylogenese hin [46].

Pemphigus vulgaris (PV)

Beim PV kommt es zum Auftreten von schlaffen Blasen auf normaler oder erythematöser Haut. Die Blasendecke reißt meist rasch ein, und es bilden sich Erosionen und Krusten. Bei der Mehrzahl der Patienten ist initial die Mund-

Tabelle 2
Autoantigene und Diagnose der verschiedenen Pemphiguserkrankungen

Erkrankung	Autoantige	Diagnose ^a
Pemphigus vulgaris	Desmoglein 3 ^b Desmoglein 1, Desmocolline, Plakoglobin Cholinergischer Rezeptor	<i>Klinik:</i> Mundschleimhaut immer betroffen <i>Histologie:</i> suprabasale Spaltbildung <i>Indirekte IF:</i> auf Affenösophagus Ggf. ELISA mit Desmoglein 3
Pemphigus foliaceus	Desmoglein 1 Plakoglobin Desmoglein 3, Desmoplakin 1, Desmoplakin 2 Cholinergischer Rezeptor	<i>Klinik:</i> Mundschleimhaut <i>nicht</i> betroffen <i>Histologie:</i> subcorneale Spaltbildung <i>Indirekte IF:</i> auf Affen- oder Meerschweinchenösophagus Ggf. ELISA mit Desmoglein 1
Pemphigus vegetans	Desmoglein 3 Desmoglein 1, Desmocollin 1, Desmocollin 2	Wie Pemphigus vulgaris
Pemphigus herpetiformis	Desmoglein 1 Desmoglein 3	Wie Pemphigus foliaceus und Pemphigus vulgaris
Pemphigus erythematous	Desmoglein 1 (?) Nukleäre Antigene (?)	Wie Pemphigus foliaceus <i>Direkte IF:</i> junktionale granuläre IgG- und C3 Ablagerungen
Paraneoplastischer Pemphigus	Desmoglein 3 Envoplakin, Periplakin, Desmoplakin 1, Desmoplakin 2 170 kD Antigen, BP230, Plektin, Desmoglein 1	<i>Direkte IF:</i> junktionale lineare IgG- und C3 Ablagerungen <i>Indirekte IF:</i> positiv sowohl auf Ösophagus als auch auf Harnblasenepithel
IgA Pemphigus		<i>Direkte und indirekte IF:</i> intraepidermale IgA Ablagerungen
• SPD-Typ	Desmocollin 1	
• IEN-Typ	Desmoglein 3	
Pemphigus durch Medikamente	Desmoglein 1, Desmoglein 3	Wie Pemphigus foliaceus und Pemphigus vulgaris

a Alle Pemphiguserkrankungen weisen in der direkten Immunfluoreszenz interzelluläre IgG, im Falle des IgA-Pemphigus IgA-Ablagerungen auf. Aufgeführt sind nur diejenigen diagnostischen Untersuchungen, die bei der Abgrenzung der verschiedenen Pemphigusformen von Bedeutung sind
b Proteine in Fettdruck sind Hauptautoantigene der Erkrankung
c IF, Immunfluoreszenz

schleimhaut erkrankt. Wird zuerst das Integument betroffen, erfolgt im weiteren Verlauf der Erkrankung praktisch immer eine Beteiligung der Mundhöhle [43] (Abb. 2). Histologisch findet sich eine Akantholyse mit suprabasaler Spaltbildung, bei der die basalen Keratinozyten typischerweise auf der Basalmembran verbleiben (Abb. 3). In der direkten Immunfluoreszenz (IF) zeigen alle PV Patienten interzelluläre IgG-Ablagerungen in der Epidermis perilesionaler Haut, die in ca 50% der Fälle von C3 begleitet werden [66] (Abb. 4). Mittels indirekter IF wiesen Beutner u. Jordan in über 90% der Fälle zirkulierende IgG-Autoantikörper im Serum der Patienten nach [15]. Weiteren Anhalt für die pathogenetische Bedeutung der Autoantikörper gaben die Korrelation der Titer der indirekten IF mit der Krankheitsaktivität sowie der neonatale Pemphigus. Beim neonatalen Pemphigus führt der transplazentare Übertritt von maternalen Pemphigusantikörpern zu einer temporären Erkrankung des Neu-

geborenen [43]. In Organkulturen humaner Haut und in Keratinozytenkulturen wurde gezeigt, daß die Aktivierung von Komplement für die Akantholyse des Pemphigus keine zwingende Voraussetzung darstellt. Dagegen scheint die Induktion von Proteasen, wie die des Plasminogenaktivators, für die Pathogenese des Pemphigus von Bedeutung zu sein [54, 61]. Hierbei wurde Phospholipase C als wichtiges Glied in der zur Akantholyse führenden Signaltransduktion beschrieben [25]. Neuere Daten weisen zudem auf die Möglichkeit einer direkten Störung des Desmosomenaufbaus durch PV-IgG hin [12]. Anhalt et al. gelangten 1982 der Nachweis, daß der passive Transfer von PV-IgG in neonatale Mäuse zur intraepidermalen Ablagerung von IgG und pemphigustypischen Blasenbildung führt [10]. Sowohl intraperitoneale als auch subepidermale Injektion von PV-IgG oder auch nur des Fab-Anteils der PV-Antikörper, lösen die intraepidermale Blasenbildung aus [52].

Die Charakterisierung des PV-Antigens mittels IF, Immunpräzipitation und Westernblot führte zur Identifizierung eines 130-kD-Glykoproteins, das an Plakoglobin, ein 85-kD-Protein des desmosomalen Plaques, gebunden ist [26, 30, 44]. Molekularbiologisch wurde gezeigt, daß das 130-kD-PV-Antigen zur Gruppe der Desmogleine gehört [4], und elektronenmikroskopische Untersuchungen lokalisierten das PV-Antigen im Bereich der Desmosomen [39]. In der Folge wurde das PV-Antigen als Desmoglein 3 bezeichnet [19]. Wenn PV-IgG, das mittels Dsg 3 aufgereinigt wurde, in neonatale Mäuse injiziert wird, kommt es zur Blasenbildung. Durch Präadsorption des PV-IgG mit dem extrazellulären Anteil von Dsg 3 kann die Blasenbildung verhindert werden [5]. Durch diese Versuche wurden letzte Zweifel an der pathogenetischen Bedeutung von Antikörpern gegen Dsg 3 beseitigt. Die pathogenetisch relevanten Abschnitte des Dsg 3 liegen dabei auf den beiden membranfernen

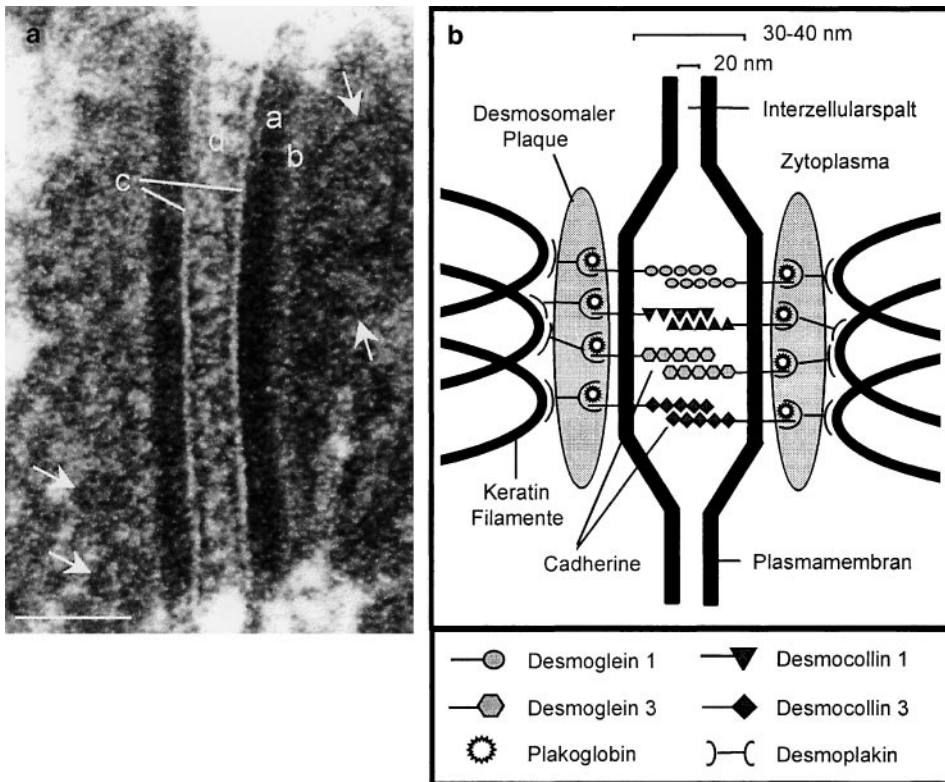


Abb. 1 ▲ Elektronenmikroskopische (a) und schematische Darstellung (b) eines Desmosoms humaner Keratinozyten. a Der Anteil des desmosomalen Plaques, der der Zellmembran zugewandt ist, erscheint als dunkle Bande (a). In den Anteil des Plaques, der sich intrazellulär anschließt und elektronenoptisch heller imponiert (b), münden bogenförmig die Keratinfilamente des Zytosketetts (Pfeile). Zwischen zwei gegenüberliegenden desmosomalen Plaques erkennt man als zwei feine helle Linien die Plasmamembranen (c), zwischen denen der Interzellularspalt (d) liegt. Der Balken entspricht 50 nm. b Der Interzellularspalt ist im Bereich der Desmosomen erweitert. Über die extrazellulären Anteile der Cadherine werden zwei Keratinozyten miteinander verbunden. Als Beispiel sind homophile Bindungen zwischen Desmoglein 1, Desmoglein 3, Desmocollin 1 und Desmocollin 3 dargestellt. Mit ihrem intrazellulären Anteil treten die Cadherine mit Plakoglobin und Desmoplakin in Kontakt, die Interaktion mit Keratinfilamenten wird wahrscheinlich durch Desmoplakin mediiert

Pemphigus foliaceus (PF)

Patienten mit PF entwickeln schlaffe Blasen, die sich leicht eröffnen und Erosionen und/oder blätterteigartige Schuppung hinterlassen. Betroffen sind v.a. Gesicht und Oberkörper unter Betonung der seborrhoischen Areale (Abb. 5). Im Gegensatz zum PV bleiben die Schleimhäute immer frei [66]. Während die Mehrheit der PV-Patienten in der Prä-Steroidära verstarb, war die Prognose des PF günstiger. Mit den heutigen Therapien ist die Prognose quod vitam mit einer Mortalität von ca. 10% und auch quod sanationem bei PV und PF ausgeglichen [66]. Histologisch liegt die Spaltbildung des PF, im Gegensatz zum PV, im Stratum granulosum der Epidermis. Obwohl Autoantikörper von PV-Patienten in der direkten IF eher in unteren Epidermisschichten und die der PF-Patienten eher in oberen Schichten der Epidermis binden [65], ist eine sichere Unterscheidung zwischen PV und PF immunfluoreszenzoptisch nicht möglich [66]. Die pathogenetische Bedeutung des PF-IgG wurde wie beim PV im Zellkultur- und Mausmodell demonstriert [58, 61]. Weitere Untersuchungen ergaben, daß PF-Seren ein 160 kD schweres desmosomales Glykoprotein erkennen [26, 44], das

amino-terminalen Regionen EC1 und EC2 des Dsg 3 [6]. Die Autoantikörper gegen Dsg 3 gehören vorwiegend zur IgG₄ Subklasse [17]. Neben Dsg 3, dem eigentlichen Autoantigen des PV, erkennen die Autoantikörper in der Immunpräzipitation auch das 85 kD schwere Plakoglobin, ein desmosomales Plaqueprotein und einen Proteinkomplex, der bei 210 kD migriert. Dieser Komplex besteht aus kovalent gebundenem Plakoglobin und Dsg 3 [44]. Als weitere Zielantigene der Antikörper im Serum der PV Patienten wurden Dsg 1, Desmocolline und nicht näher charakterisierte desmosomale Proteine sowie der cholinerge Rezeptor von Keratinozyten beschrieben [24, 32, 38, 55]. Die Rolle dieser Antikörper bei der Blasenbildung des PV ist, mit Ausnahme der Autoantikörper gegen Dsg 1,

bislang nicht geklärt. Das Phänomen, daß bei einer Erkrankung Autoantikörper gegen mehrere Zielantigene auftreten, wird u.a. durch „Epitop spreading“ erklärt. Hierbei werden bestimmte Proteine oder Proteinabschnitte durch die Gewebedestruktion im Verlauf der Erkrankung demaskiert. Diese können dann ebenfalls zum Ziel der Immunantwort werden [20].

Die eindeutig belegte krankheitsauslösende Wirkung von Autoantikörpern gegen Dsg 3 unterstreicht die Rolle der B-Zellen für die Pathogenese des PV. Neue Daten über autoreaktive T-Zellen, die gegen Dsg 3 gerichtet sind, geben jedoch erste experimentelle Hinweise für die Bedeutung der T-Zellen bei dieser Erkrankung [34, 49].

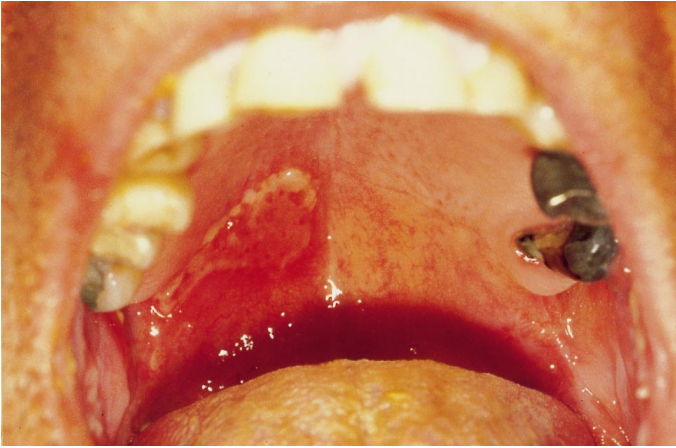


Abb.2 ▲ Erosion am Gaumen eines Patienten mit Pemphigus vulgaris

Anfang der 90er Jahre molekularbiologisch als Dsg 1 charakterisiert wurde [41, 72]. Die pathogenetische Relevanz von Autoantikörpern gegen Dsg 1 wurde analog zu Autoantikörpern gegen Dsg 3 durch passiven Transfer in neonatale Mäuse demonstriert [7]. Bei den Mäusen kommt es, wie bei den PF-Patienten, zur intraepidermalen Ablagerung der Autoantikörper und zur subcornealen Blasenbildung (Abb. 6). Bei einigen PF-Patienten wurden Autoantikörper gegen Desmoplakine oder gegen den cholinergen Rezeptor auf Keratinozyten gefunden [55]. Die pathogenetische Bedeutung dieser Autoantikörper ist bislang unklar.

Eine Sonderform des PF tritt in bestimmten Regionen Südamerikas, v.a. im Zentrum von Brasilien und Kolumbien sowie in Tunesien endemisch auf [13, 21]. Die südamerikanische Form des endemischen Pemphigus wird auch als brasilianischer Pemphigus oder Fogo selvagem („wildes Feuer“) bezeichnet, unterscheidet sich aber klinisch, histologisch und immunpathologisch nicht von der idiopathischen Form des PF [21, 47]. Der endemische PF hat folgende epidemiologischen Charakteristika: 1. gehäuft familiäres Auftreten, 2. häufigere Erkrankung auch von Kindern, 3. Verbreitung v.a. in ländlichen Gebieten mit abnehmender Prävalenz bei zunehmender Urbanisierung der Region, 4.

verstärktes Vorkommen entlang von Gewässern und 5. Assoziation mit dem Verbreitungsgebiet einer bestimmten Stechfliege (*Simulium pruinatum*) [21]. Der endemische Pemphigus ist von besonderer Bedeutung bei der Erforschung von exogenen und genetischen Ursachen von Autoimmunerkrankungen.

Bei PV und PF hängt die Beteiligung von Haut oder Schleimhaut vom Zielantigen der Autoantikörper ab

Trotz der Charakterisierung von Dsg 1 und Dsg 3 als Autoantigene von PF und PV blieb zunächst unklar, warum PV Patienten fast immer Läsionen der Mundschleimhaut mit variabler Beteiligung des restlichen Integumentes aufweisen. PF-Patienten leiden dagegen praktisch ausschließlich unter Hautläsionen, obwohl die Bindung von Dsg-1-Antikörper in der Mundschleimhaut der PF-Patienten zweifelsfrei nachgewiesen wurde [57]. Dieses Phänomen wurde kürzlich mit Hilfe der Dsg-3-Knock-out-Maus (Dsg 3^{-/-}) untersucht, deren Keratinozyten kein Dsg 3 exprimieren. Die Mäuse zeigen eine suprabasale Spaltbildung der oralen Schleimhaut, aber keine Hautläsionen [42]. Werden geringe Mengen von Antikörpern gegen Dsg 1 in gesunde Dsg 3^{+/+} Mäuse injiziert, kommt es zu keiner Blasenbildung an der Haut. Dage-

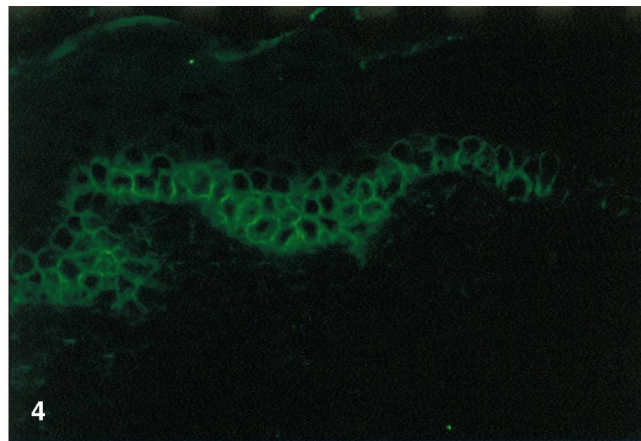
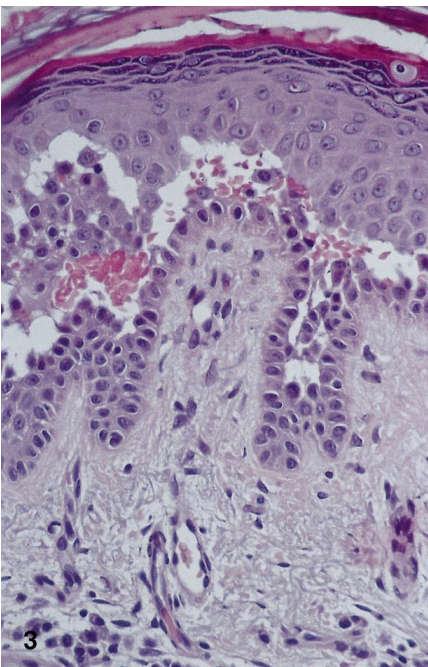


Abb.3 ◀ Läsionale Biopsie vom Unterarm eines Patienten mit Pemphigus vulgaris. Suprabasale, akantholytische Spaltbildung. HE ×200

Abb.4 ▲ Direkte Immunfluoreszenz periläsionaler Mundschleimhaut eines Patienten mit Pemphigus vulgaris. Die Ablagerung der IgG-Autoantikörper ist auf die suprabasalen Epidermisschichten begrenzt. ×400



Abb.5 ▲ Erosionen und blättereigartige Schuppung am Rücken eines Patienten mit Pemphigus foliaceus

gen entwickeln Dsg 3-/- Mäuse schon nach Injektion geringer Mengen von Antikörpern gegen Dsg 1 ausgeprägte Blasen und Erosionen [51]. Die detaillierte Analyse der Dsg-1- und Dsg-3-Expression in Haut und Schleimhaut bei Maus und Mensch zeigte, daß in verhornender Epidermis Dsg 3 zwar verstärkt in den unteren Schichten, Dsg 1 hingegen in allen Schichten der Epidermis exprimiert wird. Umgekehrt kommt in nichtverhornender Epidermis Dsg 3 in allen Schichten der Epidermis vor, während Dsg 1 vor allem im Stratum granulosum exprimiert wird [51] (Abb. 7). Die Bindung der Autoantikörper führt nur dort zur Blasenbildung, wo das entsprechend andere Desmoglein als zusätzliches Adhäsionsmolekül schwach exprimiert wird oder fehlt. Kürzliche Untersuchungen zeigten, daß Seren von PV Patienten, die ausschließlich Veränderungen der Mundschleimhaut aufwiesen, nur Antikörper gegen Dsg 3 aufwiesen. Seren von PV-Patienten, bei denen Läsionen sowohl an der Mundschleimhaut als auch an der Haut auftraten, waren jedoch durch Serumaktivität gegen beide Desmogleine, Dsg 1 und Dsg 3, gekennzeichnet [9, 22].

Klinische Varianten oder eigene Entitäten?

Frische Läsionen des *Pemphigus vegetans* ähneln denen des PV, häufig finden

sich allerdings neben rupturierten Blasen auch Pusteln. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu verruciformen und papillomatösen Proliferationen, die als Vegetationen bezeichnet werden. Meist sind die intertriginösen Areale betroffen. Daneben finden sich häufig wie beim PV orale Veränderungen, besonders der Lippen und Zunge. Intraepidermale Eosinophilenabszesse sind ein typisches histologisches Kennzeichen des Pemphigus vegetans [43]. Von historischem Interesse ist die Einteilung in den Hallopeau und Neumann Typ, wobei der Neumann Typ die aggressivere Verlaufsform darstellt. Der Pemphigus vegetans ist immunfluoreszenzoptisch nicht vom PV zu unterscheiden [1]. In den meisten Fällen, in denen die Immunantwort auf molekularer Ebene charakterisiert wurde, sind Autoantikörper gegen Dsg 3, seltener gegen Dsg 1, Dsc 1, Dsc 2 gerichtet [31]. Kürzlich wurde beim Pemphigus vegetans zudem über Autoantikörper der IgA Klasse gegen ein noch unbekanntes Zielantigen berichtet [71]. Es ist derzeit noch offen, ob der Pemphigus vegetans nicht nur klinisch sondern auch durch die Spezifität seiner Autoantikörper von PV abgrenzbar ist.

Als *Pemphigus herpetiformis* wurde 1975 von Jablonska et al. eine blasenbildende Erkrankung bezeichnet, die klinisch und histologisch der Dermatitis herpetiformis ähnelt, allerdings die immunpathologischen Phänomene des Pemphigus aufweist [37]. Die Autoantikörper im Serum des Pemphigus herpetiformis sind gegen Dsg 1 oder, weniger häufig, gegen Dsg 3 gerichtet [60, 63]. Inwieweit die vom Pemphigus vulgaris und foliaceus abweichende Klinik und Histologie durch Bindung der Antikörper an andere Epitope auf Dsg 1 und Dsg 3 erklärt werden kann, bedarf weiterer Klärung.

Der *Pemphigus erythematosis*, auch Senear-Usher-Syndrom genannt, wurde 1926 als Variante eines PF mit scharf begrenzten, erythematösen, hyperkeratotischen und schuppigen Läsionen an Gesicht und Oberkörper beschrieben [64]. Klinisch verläuft der Pemphigus erythematosis ähnlich wie der PF. Neben den für den PF typischen histologischen und immunfluoreszenzoptischen Befunden finden sich in der direkten IF, wie beim Lupus erythematodes, zusätzlich granuläre Ablagerungen von IgG

und C3 entlang der Basalmembran. In ca. 80% der Fälle sind zirkulierende antinukleäre Antikörper mit einem meist homogenen Fluoreszenzmuster nachweisbar [43]. Eine molekularbiologische Charakterisierung der Autoantigene dieser seltenen Erkrankung wird zeigen, ob der Pemphigus erythematosis eine reine Koexistenz von PF und systemischen Lupus erythematodes oder eine eigene Entität darstellt.

Paraneoplastischer Pemphigus (PNP)

Als eigene Entität wurde der paraneoplastische Pemphigus 1990 von Anhalt et al. an Hand von 5 Kriterien vom PV abgegrenzt: 1. schwere Mundschleimhauterosionen mit polymorphen Hautveränderungen mit oder ohne Blasen, 2. intraepidermale Akantholyse begleitet von Keratinozytennekrosen und vakuoliger Degeneration der Basalmembranschicht, 3. Ablagerungen von IgG und C3 sowohl interzellulär als auch an der Basalmembran in der direkten IF, 4. zirkulierende Serumantikörper, die nicht nur auf Affenösoophagus sondern auch auf Harnblasenepithel binden und die 5. einen charakteristischen Proteinkomplex in Keratinozytenextrakten immunpräzipitieren [11]. Dieser Komplex umfaßt mittlerweile 8 Proteine: Desmoplakin 1 (250 kD), BP230 (230 kD), Envoplakin (210 kD), Periplakin (190 kD), Desmoplakin 2 (190 kD), ein noch nicht näher charakterisiertes 170 kD Protein, Dsg 1 (160 kD) und Dsg 3 (130 kD) [8, 11, 40, 50]. Kürzlich wurde auch Plektin als Zielantigen von Autoantikörpern im Serum von PNP Patienten beschrieben [56]. Nicht jedes Serum präzipitiert jedoch alle Proteine dieses Komplexes [11, 77]. Zusätzlich liegt eine okkulte oder manifeste Neoplasie vor. Die bullöse Dermatose kann der assoziierten Neoplasie vorrausgehen, häufiger treten die Hautveränderungen zeitgleich oder nach der Diagnose des Tumors auf. Neben hämatologischen Tumoren wie B-Zell-Lymphomen und Leukämien sind auch benigne Neubildungen mit dem PNP assoziiert, v.a. Castleman-Tumoren und Thymome [11, 77]. Im Urothel werden, im Gegensatz zum Plattenepithel, neben Dsg 1 und Dsg 3 auch Desmoplakine exprimiert. Die Bindung der Autoantikörper an diese Desmoplakine erklärt die Reakti-

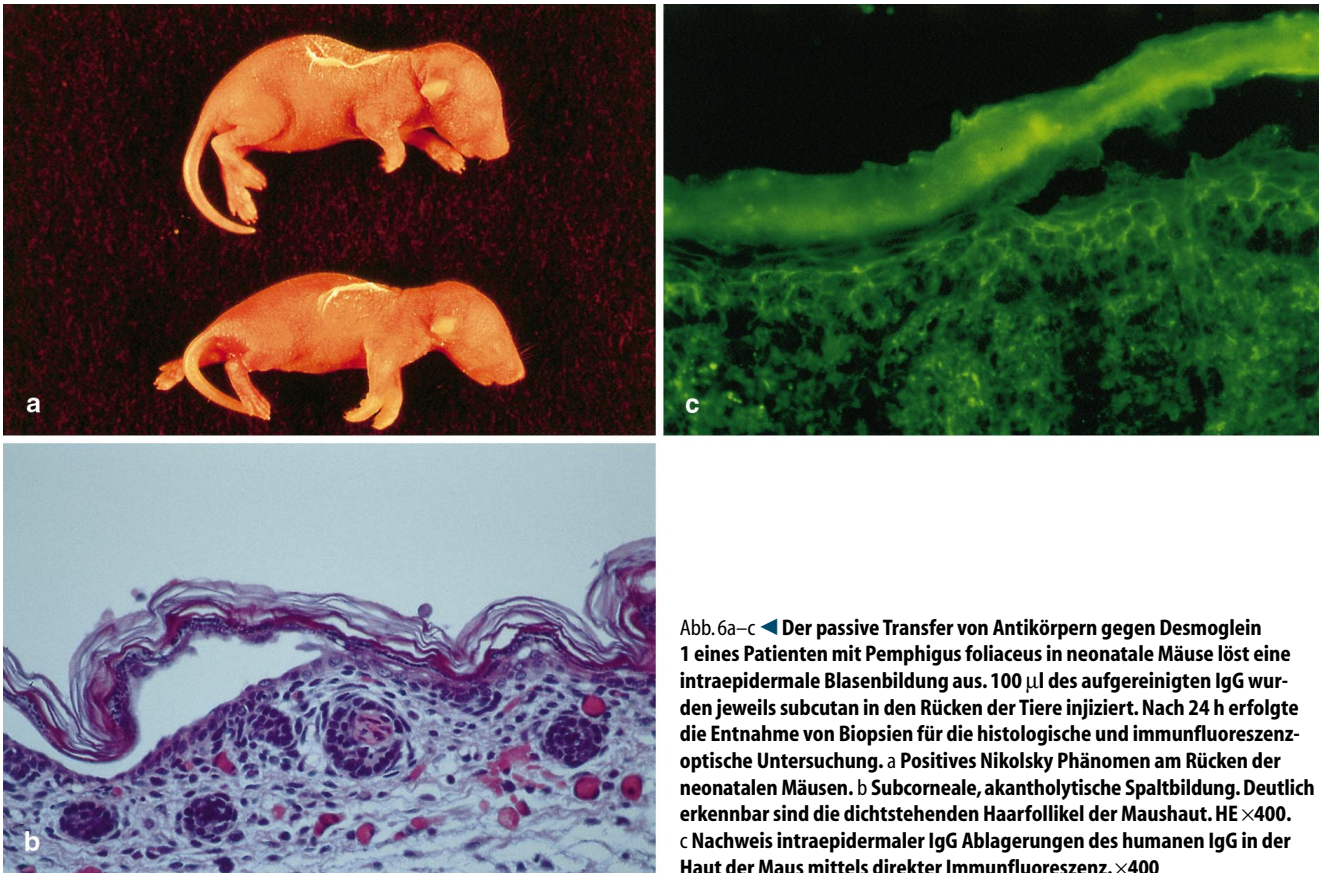


Abb. 6a–c ◀ Der passive Transfer von Antikörpern gegen Desmoglein 1 eines Patienten mit Pemphigus foliaceus in neonatale Mäuse löst eine intraepidermale Blasenbildung aus. 100 µl des aufgereinigten IgG wurden jeweils subcutan in den Rücken der Tiere injiziert. Nach 24 h erfolgte die Entnahme von Biopsien für die histologische und immunfluoreszenzoptische Untersuchung. a Positives Nikolsky Phänomen am Rücken der neonatalen Mäuse. b Subcorneale, akantholytische Spaltbildung. Deutlich erkennbar sind die dichtstehenden Haarfollikel der Mauhaut. HE ×400. c Nachweis intraepidermaler IgG Ablagerungen des humanen IgG in der Haut der Maus mittels direkter Immunfluoreszenz. ×400

vität der PNP-Seren mit Harnblasenepithel. Die IgG-Ablagerungen entlang der Basalmembran spiegeln vermutlich die Reaktivität mit BP230 wider. Durch passiven Transfer von PNP-IgG in neonatale Mäuse und Präadsorptionversuche wurde kürzlich gezeigt, daß für die Blasenbildung beim PNP Antikörper gegen Dsg 3 verantwortlich sind [8]. Die pathogenetische Bedeutung der anderen Autoantikörper bei dieser Erkrankung ist noch unklar.

IgA-Pemphigus

Im Gegensatz zu den anderen Pemphiguserkrankungen finden sich beim IgA-Pemphigus intraepidermale IgA-Ablagerungen. Klinisch sieht man schlaffe Blasen, die meist von Pusteln begleitet werden; Schleimhautläsionen sind selten. Histologisch ist der IgA-Pemphigus durch intraepidermale Acantholyse mit starker Neutrophileninfiltration gekennzeichnet. In 50% der Fälle lassen sich zirkulierende IgA-Autoantikörper nachweisbar [16, 23, 69]. Eine Assoziation des IgA-Pemphigus mit monoklonaler IgA-Gammopathie wurde mehrfach

berichtet. Durch Histologie und IF werden zwei Formen des IgA-Pemphigus unterschieden, die klinisch identisch sind. Bei der intraepidermalen neutrophilen IgA-Dermatose (IEN-Typ) erfolgt die Acantholyse suprabasal während IgA-Ablagerungen in der gesamten Epidermis nachweisbar sind. Bei der Variante, die unter dem Bild einer sub-

cornealen pustulösen Dermatose (SPD-Typ) verläuft und auch als IgA-Pemphigus foliaceus bezeichnet wird, sind Acantholyse und IgA-Ablagerungen auf die oberen Schichten der Epidermis beschränkt [16, 23, 75]. Als Autoantigen des IEN-Typs wurde Dsg 3, als das des SPD-Typs Dsc 1 beschrieben [33, 70]. Beim IEN-Typ läßt das Auftreten von Blasen

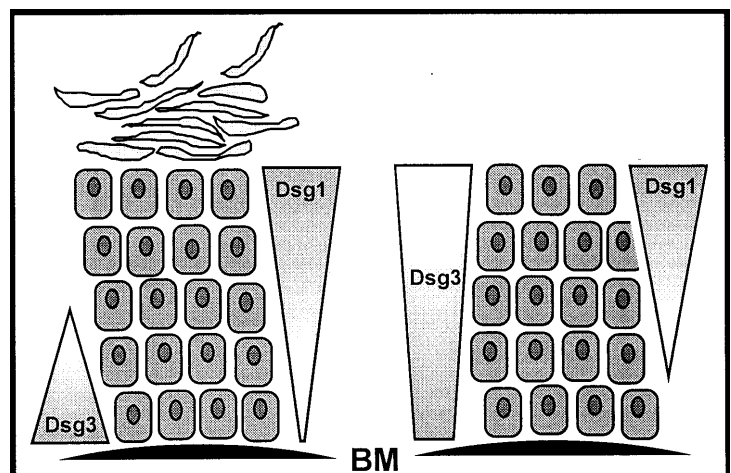


Abb. 7 ▲ Schematische Darstellung der Expression von Desmoglein 1 (Dsg 1) und Desmoglein 3 (Dsg 3) in verhornender (links) und nicht-verhornender Epidermis (rechts). BM, Basalmembran

am Integument, nicht aber an den Schleimhäuten, die Beteiligung zusätzlicher Autoantigene neben Dsg 3 vermuten. Die Abgrenzung zum IgG-vermitteltem PV und PF ist von therapeutischer Bedeutung, da beim IgA Pemphigus ein gutes Ansprechen auf Dapson und Etretnat/Acitretnin beobachtet wurde [16, 69, 75].

Pemphigus induziert durch Medikamente

Der medikamenten-induzierte Pemphigus ist im Vergleich zur idiopathischen Form des Pemphigus eine seltene, aber wahrscheinlich unterdiagnostizierte Erkrankung. Die mit Abstand häufigsten Auslöser sind Medikamente, die eine Sulfhydryl- (SH) Gruppe enthalten. Hierzu zählen v.a. Penicillamin, Captopril und Piroxicam [73, 76]. Diese Medikamente erzeugen meist einen Pemphigus foliaceus und im Serum dieser Patienten lassen sich relativ selten zirkulierende Autoantikörper nachweisen. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist die Erkrankung nach Absetzen des SH-haltigen Medikamentes spontan rückläufig [73]. Medikamente ohne SH-Gruppe, wie Enalapril, Penicillin, Cephalosporine, Rifampicin, Propanolol, lösen meist einen Pemphigus vulgaris aus und gehen mit höheren Autoantikörpertitern in der indirekten IF einher. Diese Patienten zeigen in nur 15% eine spontane Remission nach Absetzen des Medikaments und bedürfen, wie der idiopathische Pemphigus, einer intensiven immunsuppressiven Therapie [73]. In der Organkultur lösen Penicillamin und Captopril auch ohne zusätzliche Einwirkung von Autoantikörpern eine Acantholyse aus [74]. Diese Beobachtung könnte die raschere Rückbildung der Läsionen im Falle der Induktion durch Medikamente mit SH-Gruppen erklären. Offensichtlich liegen beim medikamenten-induzierten Pemphigus zwei verschiedene pathophysiologische Mechanismen zu Grunde. In beiden Patientengruppen wurden sowohl Dsg 1 als auch Dsg 3 als relevante Autoantigene ermittelt [45]. In den letzten Jahren wurde zudem vermehrt über die Induktion eines Pemphigus durch Interferon- α berichtet [27].

Neben Medikamenten kommen weitere exogene Faktoren als Auslöser einer Pemphigus-erkrankung in Be-

tracht. Hierzu zählen physikalische Einwirkungen wie Verbrennung, operative Eingriffe, UV- und PUVA-Therapie sowie Röntgenbestrahlung. Auch Hautkontakt mit bestimmten chemischen Substanzen, v.a. Pestiziden [67], und Verzehr von Lebensmitteln mit SH-Gruppen werden als mögliche Auslöser eines Pemphigus diskutiert [68].

Erythema exudativum multiforme (EEM) major

Beim EEM major kann es zu einer ausgeprägten Stomatitis kommen, ähnlich wie beim PV und PNP. Im Serum eines Teils von Patienten mit EEM major wurden, wie auch beim PNP, Autoantikörper gegen Desmoplakin 1 und Desmoplakin 2 nachgewiesen [28]. Kürzlich wurde gezeigt, daß diese Autoantikörper durch passiven Transfer in neonatale Mäuse EEM major-ähnliche Läsionen auslösen können [29].

Diagnostisches Vorgehen beim Pemphigus

In der überwiegenden Zahl der Fälle gelingt die diagnostische Einordnung innerhalb des Spektrums der Pemphiguserkrankungen an Hand des *klinischen Bildes*, der Histologie und der immunfluoreszenzoptischen Untersuchung (Tabelle 2). Liegt eine Schleimhautbeteiligung vor, kann mit großer Sicherheit von einem Pemphigus vulgaris ausgegangen werden. Sind die Schleimhäute dagegen nicht miterkrankt, handelt es sich wahrscheinlich um einen Pemphigus foliaceus. In der *Histologie* wird die Höhe der Spaltbildung innerhalb der Epidermis lokalisiert und mit Hilfe der *direkten IF* wird der Pemphigus als Autoimmundermatose identifiziert und kann von den subepidermal blasenbildenden Erkrankungen abgegrenzt werden. Sensitivstes Substrat für die *indirekte IF* stellt beim PV Affen-ösophagus dar, während zur Diagnose des PF Affen- und Meerschweinchen-ösophagus gleichermaßen geeignet sind [59]. Bei positiven Befunden in der direkten und indirekten IF und bei gleichzeitigem Vorliegen einer schweren Stomatitis erlaubt eine indirekte IF auf Harnblasenepithel die Differenzierung zwischen PNP und PV. Untersuchungen im Westernblot sind zum Nachweis der Pemphigusantikörper

ungeeignet, da die Bindung an konfirmationelle Epitope erfolgt, die unter den denaturierenden Bedingungen des *Westernblots* zerstört werden. Weitere Analysen wie die *Immunpräzipitation* radioaktiv markierter Keratinozytenextrakte/Keratinozytenkulturüberstände [44] und der *ELISA* mit rekombinanten Formen der Autoantigene [36] sind für die Routinediagnostik in der Regel entbehrlich.

Diese Arbeit wurde unterstützt durch das Interdisziplinäre Zentrum für klinische Forschung an der Universität Würzburg (IZKF-01k59603). Wir danken Frau U. Eifert für die Hilfe bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung und Herrn Dr. C. Rose für die Photographie der histologischen Präparate.

Literatur

1. Ahmed AR, Blose DA (1984) **Pemphigus vegetans. Neumann type and Hallopeau type.** Int J Dermatol 23: 135–141
2. Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, Notani G, Awdeh Z, Alper CA, Yunis EJ (1991) **Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-jewish patients with pemphigus vulgaris.** Proc Natl Acad Sci USA 88: 5056–5060
3. Ahmed AR, Mohimen A, Yunis EJ, Mirza NM, Kumar V, Beutner EH, Alper CA (1993) **Linkage of pemphigus vulgaris antibody to the major histocompatibility complex in healthy relatives of patients.** J Exp Med 177: 419–424
4. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR (1991) **Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion.** Cell 67: 869–877
5. Amagai M, Karpati S, Prussik R, Klaus-Kovtun V, Stanley JR (1992) **Autoantibodies against the amino-terminal cadherin-like binding domain of pemphigus vulgaris antigen are pathogenic.** J Clin Invest 90: 919–924
6. Amagai M, Hashimoto T, Shimizu N, Nishikawa T (1994) **Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg 3) produced by baculovirus.** J Clin Invest 94: 59–67
7. Amagai M, Nishikawa T, Shimizu N, Green KJ, Hashimoto T (1995) **Antigen-specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus.** J Invest Dermatol 104: 895–901
8. Amagai M, Nishikawa T, Noursari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T (1998) **Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice.** J Clin Invest 102: 775–782

9. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T (1999) **The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile.** *J Am Acad Dermatol* 40: 167–170
10. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA (1982) **Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease.** *N Engl J Med* 306: 1189–1196
11. Anhalt GJ, Kim S, Stanley JR (1990) **Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia.** *N Engl J Med* 323: 1729–1735
12. Aoyama Y, Kitajima Y (1999) **Pemphigus vulgaris-IgG causes a rapid deletion of desmoglein 3 (Dsg 3) from Triton X-100 soluble pools, leading to the formation of Dsg 3-depleted desmosomes in a human squamous carcinoma cell line, DJM-1 cells.** *J Invest Dermatol* 112: 67–71
13. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nouria R, Jomaa B, Zahaf A, Osman AB, Mokhar I, Faza'a B, Revuz J, Roujeau JC, Kamoun MR (1995) **Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women.** *J Invest Dermatol* 104: 302–305
14. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoex J-P, Lorette G, Bonnetblanc J-M, Prost C (1995) **Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin disease in three French regions.** *Arch Dermatol* 31: 48–52
15. Beutner EH, Jordon RE (1964) **Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescence staining.** *Proc Soc Exp Biol Med* 117: 505–510
16. Beutner EH, Chorzelski TP, Wilson RM, Kumar V, Michel B, Helm F, Jablonska S (1989) **IgA pemphigus foliaceus.** *J Am Acad Dermatol* 20: 89–97
17. Bhol K, Ahmed AR, Aoki V, Mohimen A, Nagarwalla N, Natarajan K (1995) **Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: a model for autoimmunity.** *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 5239–5243
18. Brandsen R, Frusic-Zlotkin M, Lyubimov H, Yunes F, Michel B, Tamir A, Milner Y, Brenner S (1997) **Circulating pemphigus IgG in families of patients with pemphigus: comparison of indirect immunofluorescence, direct immunofluorescence, and immunoblotting.** *J Am Acad Dermatol* 36: 44–52
19. Buxton RS, Cowin P, Franke WW, Garrod DR, Green KJ, King IA, Koch PJ, Magee AI, Rees DA, Stanley JR, Steinberg MS (1993) **Nomenclature of the desmosomal cadherins.** *J Cell Biol* 121: 481–483
20. Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, Nishikawa T, Zone JJ, Black MM, Wojnarowska F, Stevens SR, Chen M, Fairley JA, Woodley DT, Miller SD, Gordon KB (1998) **Epitope spreading: lessons from autoimmune skin disease.** *J Invest Dermatol* 110: 103–109
21. Diaz LA, Sampaio SAP, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, Almeida FA, Castro RM, Macca ML, Lavrado C, Filho GH, Borges P, Chaul A, Minelli L, Empinotti JC, Friedmann H, Campbell I, Labib RS, Anhalt GJ (1989) **Endemic pemphigus foliaceus (Fogo selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies.** *J Invest Dermatol* 92: 4–12
22. Ding X, Aoki V, Diaz LA, Lopez-Swiderski A, Mascaro JM, Fairly JA (1997) **Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles.** *J Invest Dermatol* 109: 592–596
23. Ebihara T, Hashimoto T, Iwatsuki K, Takigawa M, Ando M, Ohkawara A, Nishikawa T (1991) **Autoantigens for IgA anti-intercellular antibodies of intercellular IgA vesiculopustular dermatosis.** *J Invest Dermatol* 97: 742–745
24. Emery DJ, Diaz LA, Fairly JA, Lopez A, Taylor AF, Giudice GJ (1995) **Pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris autoantibodies react with the extracellular domain of desmoglein 1.** *J Invest Dermatol* 104: 323–328
25. Esaki C, Kitajima Y, Osada K, Yamada T, Seishima M (1995) **Pharmacologic evidence for involvement of phospholipase C in pemphigus IgG-induced inositol 1,4,5-triphosphate generation, intracellular calcium increase, and plasminogen activator secretion in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line.** *J Invest Dermatol* 105: 329–333
26. Eyre RW, Stanley JR (1988) **Identification of pemphigus vulgaris antigen extracted from normal human epidermis and comparison with pemphigus foliaceus antigen.** *J Clin Invest* 81: 807–812
27. Fleischmann M, Dreno B, Litoux P, Bernard P, Celerier P (1996) **Long-term interferon-alpha therapy induces autoantibodies against epidermis.** *Dermatology* 192: 50–55
28. Foedinger D, Anhalt GJ, Boeckner B, Elbe A, Wolff K, Rappersberger K (1995) **Autoantibodies to desmoplakin I and II in patients with erythema multiforme.** *J Exp Med* 181: 169–179
29. Foedinger D, Elbe-Bürger A, Sterniczky B, Lackner M, Horvat R, Wolff K, Rappersberger K (1998) **Erythema multiforme associated human autoantibodies against desmoplakin I and II: biochemical characterization and passive transfer studies into newborn mice.** *J Invest Dermatol* 111: 503–510
30. Hashimoto T, Ogawa MM, Konohana A, Nishikawa T (1990) **Detection of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antigens by immunoblot analysis using different antigen sources.** *J Invest Dermatol* 94: 327–331
31. Hashimoto K, Hashimoto T, Hiashiyama M, Nishikawa T, Garrod DR, Yoshikawa K (1994) **Detection of anti-desmoglein I and II autoantibodies in two cases of Hallopeau type pemphigus vegetans by immunoblot analysis.** *J Dermatol Sci* 7: 100–106
32. Hashimoto T, Amagai M, Watanabe K, Dmochowski M, Chidgey MAJ, Yue KKM, Garrod DR, Nishikawa T (1995) **A case of pemphigus vulgaris showing reactivity with pemphigus antigens (Dsg 1 and Dsg 3) and desmogleins.** *J Invest Dermatol* 104: 541–544
33. Hashimoto T, Nishikawa T, Amagai M, Ishii K, Komori K, Kobayashi Y, Garrod DR, Chidgey MA, Miyasato M, Mori O, Kiyokawa C (1997) **Human desmoglein 1 (Dsc 1) is an autoantigen for the subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus.** *J Invest Dermatol* 109: 127–131
34. Hertl M, Amagai M, Sundaram H, Stanley J, Ishii K, Katz SI (1998) **Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in pemphigus vulgaris patients and normals.** *J Invest Dermatol* 110: 62–66
35. Holubar K (1991) **Historical background.** In: Wojnarowska F, Briggemann RA (eds) *Management of blistering diseases.* Chapman & Hall, London, pp1–12
36. Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S, Shimizu N, Nishikawa T (1997) **Characterisation of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins.** *J Immunol* 159: 2010–2017
37. Jablonska S, Chorzelski TP, Beutner EH, Chorzelska J (1975) **Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus.** *Int J Dermatol* 14: 353–359
38. Joly P, Tron F, Lauret P, Delpech A, Ghohestani R, Zitouni M, Thomine E, Gilbert D (1997) **Identification of a new antibody population directed against a desmosomal plaque antigen in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus.** *J Invest Dermatol* 108: 469–475
39. Karpati S, Amagai M, Prussik R, Cehrs K, Stanley JR (1993) **Pemphigus vulgaris antigen, a desmoglein type cadherin, is localized within keratinocyte desmosomes.** *J Cell Biol* 122: 409–415
40. Kim SC, Kwon YD, Lee JJ, Chang SN, Lee TG (1997) **cDNA cloning of the 210-kDa paraneoplastic pemphigus antigen reveals that envoplakin is a component of the antigen complex.** *J Invest Dermatol* 109: 365–369
41. Koch PJ, Walsh MJ, Schmelz M, Goldschmidt MD, Zimbelmann R, Franke WW (1990) **Identification of desmoglein, a constitutive desmosomal glycoprotein, as a member of the cadherin family of cell adhesion receptors.** *Eur J Cell Biol* 53: 1–12

42. Koch PJ, Mahoney MG, Ishikawa H, Pulkkinen L, Otto J, Shultz L, Murphy GF, Whitaker-Menezes D, Stanley JR (1997) **Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with phenotype similar to pemphigus vulgaris.** *J Cell Biol* 137: 1091–1102
43. Korman N (1988) **Pemphigus.** *J Am Acad Dermatol* 18: 1219–1238
44. Korman NJ, Eyre RW, Klaus-Kovtum V, Stanley JR (1989) **Demonstration of an adhering-junction molecule (plakoglobin) in the autoantigens of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris.** *N Engl J Med* 321: 631–635
45. Korman NL, Eyre RW, Zone J, Stanley JR (1991) **Drug-induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complexes are present in penicillamine and captopril-induced pemphigus.** *J Invest Dermatol* 96: 273–276
46. Kowalczyk AP, Bornslaeger EA, Norvell SM, Palka HL, Green KJ (1999) **Desmosomes: intercellular adhesive junctions specialized for attachment of intermediate filaments.** *Int Rev Cytol* 185: 237–302
47. Kunte C, Barbosa JM, Wolff H, Meurer M (1997) **Brasilianischer Pemphigus foliaceus (Fogo selvagem).** *Hautarzt* 48: 228–233
48. Lever WF (1953) **Pemphigus.** *Medicine* 32:2–132
49. Lin MS, Swartz SL, Ding X, Fernandez-Vina MA, Fairly JA, Diaz L (1997) **Development and characterization of desmoglein 3-specific T cells from patients with pemphigus vulgaris.** *J Clin Invest* 99: 31–40
50. Mahoney MG, Aho S, Uitto J, Stanley JR (1998) **The members of the plaklin family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin.** *J Invest Dermatol* 111: 308–313
51. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger KL, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR (1999) **Explanation for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris.** *J Clin Invest* 103: 461–468
52. Mascaro JM Jr, Espana A, Liu Z, Ding X, Swartz SJ, Fairley JA, Diaz LA (1997) **Mechanisms of acantholysis in pemphigus vulgaris: role of IgG valence.** *Clin Immunol Immunopathol* 85: 90–96
53. Matsuyama M, Hashimoto K, Yamasaki Y, Shirikura R, Higuchi R, Miyajima T, Amemiya H (1981) **HLA-DR antigens in pemphigus among Japanese.** *Tissue Antigens* 17: 238–239
54. Morioka S, Naito K, Ogawa H (1981) **The pathogenic role of pemphigus antibodies and proteinase in epidermal acantholysis.** *J Invest Dermatol* 76: 337–341
55. Ngyen VT, Lee TX, Ndoye A, Shultz LD, Pittelkow MR, Dahl MV, Lynch PJ, Grando SA (1998) **The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity.** *Arch Dermatol* 134: 971–980
56. Proby C, Fujii Y, Owaribe K, Nishikawa T, Amagai M (1999) **Human autoantibodies against HD1/plectin in paraneoplastic pemphigus.** *J Invest Dermatol* 112: 153–156
57. Rivitti EA, Sanches JA, Miyauchi LM, Sampaio SA, Aoki V, Diaz LA (1994) **Pemphigus foliaceus autoantibodies bind both epidermis and squamous mucosal epithelium, but tissue injury is detected only in the epidermis.** *J Am Acad Dermatol* 31: 954–958
58. Roscoe JT, Diaz L, Sampaio SAP, Castro RM, Labib RS, Takahashi Y, Patel H, Anhalt GJ (1982) **Brazilian pemphigus foliaceus autoantibodies are pathogenic to BALB/c mice by passive transfer.** *J Invest Dermatol* 85: 538–541
59. Sabolinski ML, Beutner EH, Krasny S, Kumar V, Huang J, Chorzelski TP, Sampaio S, Bystryn JC (1987) **Substrate specificity of anti-epithelial antibodies of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera in immunofluorescence tests on monkey and guinea pig esophagus sections.** *J Invest Dermatol* 88: 545–549
60. Santi CG, Maruta CW, Aoki V, Sotto MN, Rivitti EA, Diaz LA (1996) **Pemphigus herpeticus is a rare clinical expression of nonendemic pemphigus foliaceus, fogo selvagem, and pemphigus vulgaris.** *J Am Acad Dermatol* 34: 40–46
61. Schiltz JR, Michel B (1976) **Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum.** *J Invest Dermatol* 67: 254–260
62. Scott DW, Manning TO, Smith CA, Lewis RM (1983) **Pemphigus and pemphigoid in dogs, cats and horses.** *Ann NY Acad Sci* 420: 353–360
63. Seitz CS, Staegemeier E, Amagai M, Rose C, Zillikens D (1999) **Pemphigus herpeticus with an autoimmune response to recombinant desmoglein 1.** *Br J Dermatol* 1999, in press
64. Seneff FE, Usher B (1926) **An unusual type of pemphigus combining features of lupus erythematosus.** *Arch Dermatol* 13: 761–781
65. Shimizu H, Nishikawa T, Hashimoto T, Kikuchi A, Ishiko A, Masunaga T (1995) **Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera show an inversely graded binding pattern to extracellular regions of desmosomes in different layers of human epidermis.** *J Invest Dermatol* 105: 153–159
66. Stanley JR (1993) **Cell adhesion molecules as targets of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid, bullous diseases due to defective epidermal cell adhesion.** *Adv Immunol* 53: 291–325
67. Tsankov N, Kazandjieva J, Gantcheva M (1998) **Contact pemphigus induced by dihydrodiphenyltrichlorethane.** *Eur J Dermatol* 8: 442–443
68. Tur E, Brenner S (1998) **Diet and pemphigus. In pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem.** *Arch Dermatol* 134: 1406–1410
69. Wallach D (1992) **Intraepidermal IgA pustulosis.** *J Am Acad Dermatol* 27: 993–1000
70. Wang J, Known J, Ding X, Fairly JA, Woodley DT, Chan LS (1997) **Nonsecretory IgA1 autoantibodies targeting desmosomal component desmoglein 3 in intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis.** *Am J Pathol* 150: 1901–1907
71. Weston WL, Friednash M, Hashimoto T, Seline P, Huff C, Morelli JG (1998) **A novel childhood pemphigus vegetans variant of intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis.** *J Am Acad Dermatol* 38: 635–638
72. Wheeler GN, Parker AE, Thomas CL, Ataliotis P, Poynter D, Arnemann J, Rutman AJ, Pidsley SC, Watt FM, Rees DA, Buxton RS, Magee AI (1991) **Desmosomal glycoprotein DGI, a component of intercellular desmosome junctions, is related to the cadherin family of cell adhesion molecules.** *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 4796–4800
73. Wolf R, Tamir A, Brenner S (1991) **Drug-induced versus drug-triggered pemphigus.** *Dermatologica* 182: 207–210
74. Yobel BK, Hood AF, Anhalt GJ (1989) **Induction of acantholysis in organ explant culture by penicillamine and captopril.** *Arch Dermatol* 125: 1367–1370
75. Zillikens D, Miller K, Hatmann AA, Burg G (1990) **IgA pemphigus: a case report.** *Dermatologica* 181: 304–307
76. Zillikens D, Zentner A, Burger M, Hartmann AA, Burg G (1993) **Pemphigus foliaceus durch Penicillamin.** *Hautarzt* 44: 167–171
77. Zillikens D, Bröcker E-B (1994) **Paraneoplastischer Pemphigus.** *Hautarzt* 45: 827–833
78. Zillikens D, Wever S, Roth A, Weidenthaler-Barth B, Hashimoto T, Bröcker EB (1995) **Incidence of autoimmune subepidermal blistering diseases in a region of central Germany.** *Arch Dermatol* 131: 957–958
79. Zillikens D (1999) **Acquired skin disease of hemidesmosomes.** *J Dermatol Sci* 20: 134–154

Eingegangen am 12. April 1999
 Angenommen am 28. Mai 1999